

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Prevalencia de acidosis renal distal en pacients con litiasis de fòsfato càlcic usant el test de la furosemida

Complicacions postquirúrgiques en pacients sotmesos a cistectomia radical segun estat nutricional del pacient

Anàlisis de los resultados microbiológicos urinarios y su impacto en el protocolo de la profilaxis en la cirugía urológica de nuestra área

Hippocampal alteration of monoaminergic neurotransmitters biosynthesis and metabolism in CNS in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through sex hormones disruption

El desenvolupament de l'androgen-independència en el Càncer de Pròstata. Una estratègia "darwiniana" a nivell molecular. (Estat del art).

Anti-TNF: Novedat de tractament en sarcoidosis ocular

Mujer de 67 años pluripatológica con shock séptico fulminante



Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



Índice
Médico
Español



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director A. Arturo López González, *RAMIB*,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (*RAMIB*)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector Joan March Noguera, *RAMIB*
Editor científic Marta Couce Matovelle, *Case Western Reserve University*
Assessors editorials José A. Guijarro Pastor, *AEMET* · Jaume Rosselló Mir, *UIB*
Redactor en cap J. L. Olea Vallejo, *RAMIB*
Vocals Antoni Aguiló Pons, *Universitat de les Illes Balears* · Bartolomé Burguera González, *Cleveland Clinic (Ohio)* · Amador Calafat Far, *Socidrogalcohol* · Carlos Campillo Artero, *Universitat Pompeu Fabra* · Valentín Esteban Buedo, *Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana* · Carmen González Bosch, *Universitat de València* · Miguel A. Limon Pons, *Institut Menorquí d'Estudis* · Virgili Páez Cervi, *Bibliosalut* · Lucio Pallarés Ferreres, *Hospital Son Espases, Ibsalut* · Ignacio Ricci Cabello, *University of Oxford* · Guillermo Sáez Tormo, *Universitat de València* · M^a Teófila Vicente Herrero, *IUNICS*

CONSELL CIÈNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jasone Monasterio Aspiri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*).

Amb la col·laboració de



G CONSELLERIA
O PRESIDÈNCIA

I
B

Fundació
Patronat Científic



Col·legi de Metges
Illes Balears

www.medicinabaleaar.org

The Symposium

Can the Humanities transform
21st Century Medicine?



The Doctor as a Humanist

13-14 October 2017

Royal Academy of Medicine & Caixa Forum | Palma

Scientific Foundation



Medical Council. Balearic Islands



MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaar.org

SUMARI

EDITORIAL

La gestació per substitució: dret o privilegi? _____ 9-11

Francisca Mas Busquets

ORIGINALS

Prevalencia de acidosis renal distal en pacientes con litiasis de fosfato cálcico usando el test de la furosemida _____ 13-17

Jordi Guimerà, Enrique Pieras, Félix Grases, Arnau Sabate, Valentí Tubau, Pedro Piza

Complicaciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cistectomía radical según estado nutricional del paciente _____ 18-21

X.A. Sabaté Arroyo, V. Tubau Vidaña, J. Brugarolas Rosselló, A. Tienza Fernández, J. Ferrutxe Frau, P. Pizá Reus

Análisis de los resultados microbiológicos urinarios y su impacto en el protocolo de la profilaxis en la cirugía urológica de nuestra área _____ 22-30

J. Real, M. Garau, N. Rodríguez, P. Díaz, S. Costas, Y. Lago, I. Berzosa, C. Gallegos, C. Guitiérrez

Alteración de la síntesis y metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos en el hipocampo de rata tras exposición pre y posnatal a clordimeformo por disrupción de las hormonas sexuales _____ 31-39

María José Anadón, Paula Moyano, José Manuel García, María Teresa Frejo, Miguel Andrés Capó, Andrea Flores, Adela Pelayo, Emma Sola, Gloria Gómez, Javier del Pino

REVISIÓ

El desenvolupament de l'androgen-independència en el Càncer de Pròstata. Una estratègia "darwiniana" a nivell molecular. (Estat del art) _____ 41-46

Antoni Gelabert Mas

ESTUDI DE CASOS

Anti-TNF: Novedad de tratamiento en sarcoidosis ocular _____ 47-49

Laura Escudero Bodenlle, José Luis Olea Vallejo, Mateu Pons Crespí, Juan Antonio Aragón Roca, Cátia Costa-Jordao, Ramón Tarragó Pérez

Mujer de 67 años pluripatológica con shock séptico fulminante _____ 50-54

Julia Serra Esteban, Héctor Rodrigo Lara, Pilar Salvà D'Agosto, Rafael Ramos Asensio, Manuel del Río Vizoso



¿Qué profesional puede tener 45 años de edad y 90 de experiencia?

La respuesta es Banca March

La experiencia de un profesional no está únicamente en su edad, sino también en la edad de la firma para la que trabaja.

Y 90 años de experiencia es lo que ofrecen los profesionales de Banca March.

90 años gestionando patrimonios y demostrando entre otras cosas, que la prudencia no está reñida con la rentabilidad.

 **BancaMarch**

MEDICINA • BALEAR

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE OF THE BALEARIC ISLANDS

www.medicinabaleaer.org

CONTENTS

EDITORIAL

Gestation by substitution: right or privilege? 9-11

Francisca Mas Busquets

ORIGINAL ARTICLES

Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate urolithiasis using furosemide test 13-17

Jordi Guimerà, Enrique Pieras, Félix Grases, Arnau Sabate, Valentí Tubau, Pedro Piza

Post-surgical complications in patients undergoing radical cystectomy according to the patient's nutritional status 18-21

X.A. Sabaté Arroyo, V. Tubau Vidaña, J. Brugarolas Rosselló, A. Tienza Fernández, J. Ferrutxe Frau, P. Pizá Reus

Analysis of the urine microbiological results and its impact on the protocol of the prophylaxis of the urology department in our area 22-30

J. Real, M. Garau, N. Rodríguez, P. Díaz, S. Costas, Y. Lago, I. Berzosa, C. Gallegos, C. Guitiérrez

Hippocampal alteration of monoaminergic neurotransmitters biosynthesis and metabolism in CNS in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through sex hormones disruption 31-39

María José Anadón, Paula Moyano, José Manuel García, María Teresa Frejo, Miguel Andrés Capó, Andrea Flores, Adela Pelayo, Emma Sola, Gloria Gómez, Javier del Pino

REVIEW

The development of androgen-independent Prostate Cancer. An a "darwinian" molecular strategy. (State of art) 41-46

Antoni Gelabert Mas

CASE ESTUDIES

Anti-TNF: Novel treatment in ocular sarcoidosis 47-49

Laura Escudero Bodenlle, José Luis Olea Vallejo, Mateu Pons Crespí, Juan Antonio Aragón Roca, Cátia Costa-Jordao, Ramón Tarragó Pérez

67 years old woman with pluriphatology and fulminant septic shock 50-54

Julia Serra Esteban, Héctor Rodrigo Lara, Pilar Salvà D'Agosto, Rafael Ramos Asensio, Manuel del Río Vizoso

Haz algo grande por tu salud



#Duerme 1HoraMás

En Asisa somos expertos en salud y sabemos que el sueño es vital para el buen funcionamiento de tu corazón, tu cerebro y todo tu organismo.

Los especialistas determinan que **una persona adulta necesita entre 7 y 9 horas diarias de sueño** para estar bien.

Sin embargo, se estima que el 80% de los españoles duermen menos de este tiempo,

exponiéndose a **sufrir hipertensión, taquicardia, depresión, pérdida de memoria, sobrepeso y diabetes**, entre otros problemas. Y como sabes, **en Asisa solo nos preocupa tu salud. Por eso invertimos todos nuestros recursos en cuidarte**, incluido este anuncio en el que te aconsejamos que duermas una hora más todos los días.

Empresa Colaboradora:

**200**
AÑOS

Asisa Palma de Mallorca.
C/ Pere Dezcallar i Net, 10
asisa.es 901 10 10 10

*Nada más que tu salud
Nada menos que tu salud*

asisa 

La gestació per substitució: dret o privilegi?

Gestation by substitution: right or privilege?

Francisca Mas Busquets

Advocada, presidenta del Consell Social de la UIB

En relació amb les tècniques de reproducció sempre hi ha discussió, però una de les tècniques més polèmiques és aquella en què, en virtut d'un acord de voluntats, una dona accepta dur a terme la gestació i el part d'una criatura per encàrrec d'una altra persona, a qui lliurarà el nin o la nina renunciant a la maternitat.

D'aquesta realitat, que en la majoria dels casos es fa a canvi de doblers, el primer que crida l'atenció és la generositat terminològica amb què es denomina aquesta figura: maternitat subrogada, gestació per substitució, contracte de gestió..., totes denominacions amb connotacions legals que garanteixen l'aparença de serietat i correcció.

En canvi, el sector jurídic del nostre país majoritàriament rebutja aquesta figura per distints motius:

Primer, perquè està prohibida expressament per la vigent Llei 14/2006, sobre tècniques de reproducció assistida, tant amb preu com sense¹. Legalment, per tant, la mare és la que dona a llum.

A més d'aquesta explícita prohibició, i com a segon motiu, aquest contracte també serà nul perquè l'objecte és el cos de la dona, la vida de la dona, un nin o nina, cosa que no és possible segons el Codi Civil, que impedeix que les persones puguin ser objecte de comerç o de transacció comercial.

En tercer lloc, la perspectiva constitucional reforça aquesta visió en declarar que la dignitat de la persona (la mare i el nadó), els drets inviolables que li són inherents, com la integritat física i moral, el lliure desenvolupament

de la personalitat, el respecte a la llei i als drets dels altres, són fonament de l'ordre jurídic i de la pau social.

I finalment el Codi Penal també castiga a l'article 221 el lliurament d'un fill, descendent o menor eludint els procediments legals de guarda, acolliment o adopció amb la finalitat d'establir una relació anàloga a la filiació, i castiga també la persona que el rep i l'intermediari, baldament el lliurament del menor s'hagi fet a l'estranger².

Els pronunciaments judicials del Tribunal Suprem s'han produït davant la demanda d'inscripció al Registre Civil de criatures nascudes amb aquesta modalitat o també quan s'han demanat les prestacions de la Seguretat Social derivades de la maternitat.

Respecte al primer supòsit, és rellevant la sentència de 6 de febrer de 2014. Aquesta sentència rebutja la inscripció amb l'argument fonamental del frau de llei, però és interessant reproduir altres arguments per la seva claredat. Diu textualment que el

nostre dret no accepta que *"los avances en las técnicas de reproducción humana asistida vulneren la dignidad de la mujer gestante y del niño, mercantilizando la gestación y la filiación 'cosificando' a la mujer gestante y al niño, permitiendo a determinados intermediarios realizar negociación con ellos, posibilitando la explotación del estado de necesidad en que se encuentran mujeres jóvenes en situación de pobreza y creando una especie de 'ciudadanía censitaria' en la que solo quienes disponen de elevados recursos económicos pueden establecer relaciones paterno-filiales vedadas a la mayoría de la población"*.



No obstant la clara prohibició legal, la Direcció General dels Registres i del Notariat³ permet a través de distints mecanismes la inscripció al Registre Civil espanyol del naixement de persones nascudes a l'estranger mitjançant gestació per substitució, cosa que significa que, malgrat la clara prohibició legal, per via administrativa es dóna viabilitat a una pràctica rebutjada radicalment per la llei i el Tribunal Suprem.

També més recentment el Tribunal Suprem, per sentència de novembre de 2016⁴ i altres de posteriors, reconeix la maternitat per substitució com a situació protegida a l'efecte d'obtenir la prestació per maternitat, adopció o acolliment argumentant que l'atenció als menors és el punt de vista predominant i que la prohibició sobre la inscripció registral o sobre el mateix contracte de maternitat, queden al marge del problema.

A més del nostre país, a Europa la majoria de països no la permeten en cap format; just hi ha tres països que permeten la subrogació comercial: Rússia, Geòrgia i Ucraïna. Actualment just és legal als EUA i en certs països amb greus desigualtats socials (Tailàndia, l'Índia).

El Tribunal Europeu de Drets Humans (TEDH) s'ha pronunciat en diverses ocasions sobre aquest problema, interpretant l'article 8 del Conveni Europeu per a la Protecció dels Drets Humans i les Llibertats Fonamentals⁵. Aquest tribunal:

- No s'ha pronunciat explícitament sobre aquest tipus de contractes, ja que les sentències es refereixen als problemes que planteja la maternitat per substitució feta en un país on és legal per a una persona nacional d'un país on està prohibida.
- Considera que, si hi ha una relació familiar, l'Estat ha d'actuar permetent que el vincle continuï i donar la protecció jurídica que faci possible la integració del menor en la família.

Consider interessant un dels vots particulars emesos en una de les sentències d'aquest tribunal, on defensa que la maternitat subrogada és incompatible amb la dignitat humana, en la mesura que suposa tràfic de criatures⁶.

Certament som davant un fenomen en expansió amb importants conseqüències jurídiques, però és necessari no limitar-nos a la regulació legal i les seves alternatives, prohibir o regular.

L'experiència demostra que quan l'Estat entra a regular tot tipus de situacions o comportaments humans, l'ètica és converteix en residual.

Per aquest motiu és adient conèixer les conclusions de l'informe del Comitè de Bioètica d'Espanya sobre els aspectes ètics i jurídics de la maternitat subrogada de data 16 de maig de 2017⁷.

L'informe és extens i, després de fer un rigorós estudi del que és la gestació subrogada i els seus aspectes ètics, jurídics i polítics, conclou:

- Que la majoria del comitè entén que tot contracte de gestació subrogada implica una explotació de la dona i un dany als interessos superiors del menor i, per tant, per principi no es pot acceptar.
- Les distintes propostes reguladores són clarament deficientes en la tutela de la dignitat i els drets de la gestant i del menor.
- L'experiència dels darrers anys ha evidenciat que la norma vigent no és suficientment efectiva per l'objectiu que té, que és la nul·litat dels contractes de maternitat subrogada.
- Consideren necessària una reforma de la llei vigent que s'orienti per tres criteris:
 - a) La reforma de la llei s'hauria d'orientar a aconseguir que la nul·litat dels contractes sigui també aplicable als celebrats a l'estranger.
 - b) Defensar la prohibició universal de la maternitat subrogada internacional.
 - c) Garantir que la transició cap a una regulació més efectiva no tingui l'efecte col·lateral de deixar desprotegits els nins i nines nascut amb aquest procés.

La teoria feminista, que és la que m'ajuda a interpretar i actuar, ens ha ensenyat el valor de la sospita, de fer preguntes.

És obligat tenir ben present que, a més de les estructures econòmiques i socials, hi ha l'estructura patriarcal. I sobre aquesta estructura és on hem de situar el fenomen i així sabrem perfectament quines conseqüències té obrir aquest mercat sobre les desigualtats de classe social o la desigualtat nord-sud. El pensament neoliberal consagra la llibertat individual, una abstracció més dins el procés d'alienació del sistema capitalista, però el debat no es pot plantejar com si totes les persones fóssim lliures i iguals.

Veient que la situació legal al nostre país és tan clara i podent conèixer els detalls de la maternitat subrogada en països com l'Índia i Tailàndia o els EUA, és inevitable demanar-nos:

- Per què hem arribat a l'actual polèmica?
- Què hi ha darrere aquest eufemisme?
- Per què el desig dels rics de tenir fills s'ha de convertir en un dret absolut?
- Per què les dones són més pobres que els homes?
- Per què no es permet el comerç d'òrgans i sí el d'úters?...

No és una contradicció que, per adoptar, s'examinin exhaustivament el pare i la mare i, en canvi, amb aquest sistema tan sols basta tenir doblers?

Per què aquestes intenses campanyes en pro de la legalització?

Basta cercar un poc per Internet per tenir una primera resposta a tantes preguntes. Darrera hi ha el triomf de la indústria, dels negocis reproductius, que ho presenten com un avanç de la llibertat individual, amb unes ben elaborades campanyes mediàtiques fetes per lobbys poderosos amb molts de doblers a guanyar, per entabanar consciències amb els valors sagrats de la maternitat i de la llibertat.

La segona resposta és que aquests contractes són un element d'explotació física, emocional i econòmica de la dona. Així com al segle XIX els pobres venien la seva sang, ara les dones han de vendre les parts del cos que són pròpies i que demanen els mercats.

S'insisteix que per a moltes dones aquesta decisió és una estratègia de la seva llibertat individual per millorar les condicions de vida, però cal analitzar críticament les opcions que es presenten a les dones, i el sistema que ho permet.

Des de la perspectiva feminista aquesta és una manifestació més del fenomen de la globalització, amb la conseqüència del turisme reproductiu. És una forma de violència, un exercici intens de poder d'un patriarcat que, a l'empara de la ideologia neoliberal, és més actiu que en les darreres dècades.

Un grup de dones del món de la filosofia i del Dret iniciaren fa dos anys una campanya per frenar qualsevol tipus d'iniciativa per regularitzar el que anomenen "ventres de lloguer" a través del moviment "No somos vasijas" en al·lusió al concepte de la dona d'Aristòtil, que la considerava simple portadora de matèria, el lloc on es desenvolupava l'embrió⁸.

Així s'han incorporat a la lluita mundial per impulsar un projecte de convenció internacional per prohibir i erradicar aquesta pràctica, perquè és urgent una ètica social en què no sigui el mercat el que reguli les relacions humanes, la vida de les persones, i on no es consenti que el mercat s'aprofiti de la feminització de la pobresa.

Notes

1. Ley sobre técnicas de reproducción asistida, artículo 10: *Gestión por sustitución*.

1. *Será nulo de pleno derecho el contrato por el que se convenga la gestación, con o sin precio, a cargo de una mujer que renuncia a la filiación materna a favor del contratante o de un tercero.*

2. *La filiación de los hijos nacidos por gestación de sustitución será determinada por el parto.*

3. *Queda a salvo la posible acción de reclamación de la paternidad respecto del padre biológico, conforme a las reglas generales.*

2. Código Penal, artículo 221.

1. *Los que, mediando compensación económica, entreguen a otra persona un hijo, descendiente o cualquier menor aunque no concurre relación de filiación o parentesco, eludiendo los procedimientos legales de la guarda, acogimiento o adopción, con la finalidad de establecer una relación análoga a la de filiación, serán castigados con las penas de prisión de uno a cinco años y de inhabilitación especial para el ejercicio del derecho de la patria potestad, tutela, curatela o guarda por tiempo de cuatro a 10 años.*

2. *Con la misma pena serán castigados la persona que lo reciba y el intermediario, aunque la entrega del menor se hubiese efectuado en país extranjero.*

3. *Si los hechos se cometieren utilizando guarderías, colegios u otros locales o establecimientos donde se recojan niños, se impondrá a los culpables la pena de inhabilitación especial para el ejercicio de las referidas actividades por tiempo de dos a seis años y se podrá acordar la clausura temporal o definitiva de los establecimientos. En la clausura temporal, el plazo no podrá exceder de cinco años.*

3. <https://www.boe.es/boe/dias/2010/.../BOE-A-2010-15317.pdf>

4. STS, Sala Social, de 16 de novembre de 2016, sentència número 953/2016, ponent senyora Segoviano Astaburuaga.

5. Article 8 de la Convenció Europea de Drets Humans: *"Dret al respecte de la vida privada i familiar 1. Tota persona té dret al respecte de la seva vida privada i familiar, del seu domicili i de la seva correspondència. 2. Només pot haver-hi ingerència d'una autoritat pública en l'exercici d'aquest dret en la mesura que aquesta ingerència sigui prevista per la llei i que constitueixi una mesura que, en una societat democràtica, és necessària per a la seguretat nacional, la seguretat pública, el benestar econòmic del país, la defensa de l'ordre i la prevenció de les infraccions penals, la protecció de la salut o de la moral, o la protecció dels drets i les llibertats d'altri".*

(6) Sentència de la Gran Sala del TEDH de 24 de gener de 2017.

(7) L'informe està disponible a la web del Comitè de Bioètica d'Espanya (www.comitedebioetica.es).

(8) nosomosvasijas.eu.



DESCUBRA NUESTRAS
**COBERTURAS
EXCLUSIVAS**
PENSADAS
PARA USTED
Y SU HOGAR

Hasta un

25%^{*}
dto.

en su Seguro de Hogar

LA LLAVE DE LA SEGURIDAD DE SU CASA

- ✓ MANITAS DEL HOGAR
- ✓ MANITAS DE ASISTENCIA
- ✓ MANITAS TECNOLÓGICO
- ✓ ASISTENCIA INFORMÁTICA



www.amaseguros.com
902 30 30 10

A.M.A. PALMA DE MALLORCA

Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 pmallorca@amaseguros.com

Prevalencia de acidosis renal distal en pacientes con litiasis de fosfato cálcico usando el test de la furosemida

Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate urolithiasis using furosemide test

Jordi Guimerà¹, Enrique Pieras¹, Félix Grases^{2,1}, Arnau Sabate¹, Valentí Tubau¹, Pedro Piza¹

1. Servicio de urología, H. U. Son Espases, Palma de Mallorca.

2. Instituto Universitario de investigación en ciencias de la salud (IUNICS). Universidad de las Islas Baleares. Mallorca.

Correspondencia

Jordi Guimerà García
Servicio de Urología
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca
E-mail: Jordi_guime@hotmail.com

Recibido: 7 – VII – 2017

Aceptado: 17 – VIII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.13

Resumen

Introducción: Adultos con acidosis renal distal (ATRD) comúnmente presentan litiasis urinaria y pH urinario alcalino (>6). Las litiasis de fosfato cálcico son las litiasis más comúnmente relacionadas con ATRD.

El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino usando el test de la furosemida.

Materiales y métodos: Hemos seleccionado 40 pacientes, 17 hombres y 23 mujeres, entre 18 y 65 años con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino tratadas en nuestro servicio. La edad, sexo, localización de la litiasis (bilateral o unilateral) y efectos adversos derivados del test de la furosemida fueron recogidos. Analizamos sexo y localización de litiasis mediante el test de chi-cuadrado, la edad fue analizada mediante el test de T de Student. Se consideró significación estadística $p < 0.05$.

Resultados: 15 pacientes (37.5%) fueron diagnosticados de ATRD con el test de la furosemida. La media de edad del grupo con ATRD fue 40.73, la edad del otro grupo fue 51.12 años ($P < 0.001$). Todos los pacientes en el grupo de ATRD (15) presentaron litiasis bilateral ($p < 0.001$). El grupo de ATRD fueron 10 mujeres y 5 hombres, no hubo diferencias con el grupo negativo para ATRD ($p < 0.342$).

Conclusión: Concluimos que la prevalencia de ATRD en nuestra muestra es de 37.5% usando el test de la furosemida y el test de la furosemida es seguro. Nuestros datos sugieren que las litiasis bilaterales y la edad joven pueden ser indicadores de DRTA.

Palabras clave: Acidosis tubular renal distal, litiasis urinaria, furosemida, litiasis de fosfato cálcico

Abstract

Introduction: Adults with distal renal acidosis (DRTA) commonly present urolithiasis and alkaline pH (>6). Calcium phosphate is the most common urolithiasis related with DRTA. The main objective of our study is to determine DRTA prevalence in patients with calcium phosphate lithiasis and alkaline pH (>6) using the furosemide test.

Materials: We selected 40 patients, 17 men and 23 women, between 18 and 65 years old with calcium phosphate lithiasis and alkaline urine pH (>6) treated in our department. Age, sex, urolithiasis localization (unilateral or bilateral) and side effects by furosemide test were collected. We analysed sex and urolithiasis location with chi-squared test, age was analysed with T-test. We considered statistical significance $p < 0.05$. We performed the furosemide test for the DRTA diagnosis. It consists in the administration of 40 mg of furosemide orally. We performed a urine pH test before the furosemide administration to verify a urine pH higher than 6. In the following 3 hours after the furosemide administration we performed a urine pH test to each micturition. We considered a urine pH higher than 6 in all the urine tests diagnostic of DRTA.

Results: 15 patients (37.5 %) were positive for DRTA with furosemide test (**Figure 1**). The mean age in DRTA group was 40.73 years, in the other group was 51.12 years, statistical significance was found ($p < 0.001$) (**Figure 2**). All the patients (15) in the DRTA group presented with bilateral urolithiasis ($p < 0.001$) (**Figure 3**). There were 10 women and 5 men in the DRTA group, no statistical significance was found ($p < 0.342$). No side effects were reported with furosemide test.

Conclusion: We conclude that the DRTA prevalence in our sample is 37.5% using furosemide test and the furosemide test is safe. Our data suggest that bilateral urolithiasis and young age could be considered risk factors for DRTA.

Keywords: Distal renal acidosis, urolithiasis, furosemide, calcium phosphate

Introducción

Le enfermedad litiasica es una de las afecciones más prevalentes de nuestro medio. Se estima que en Estados Unidos la prevalencia es de 5,2%¹. En nuestro medio (I. Baleares) F. Grases estableció la prevalencia en 14,3%². La litiasis urinaria afecta de forma diferente por sexos, es 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres³.

Aunque se comprenden muchas cosas sobre la física-química implicada en la nefrolitiasis, siguen siendo esquivos el factor iniciador y la secuencia de acontecimientos que conducen a la formación de un cálculo renal⁴.

La acidosis tubular renal es un síndrome clínico que se caracteriza por acidosis metabólica causada por defectos en la secreción urinaria de hidrogeniones (H⁺) o reabsorción de bicarbonato, es decir imposibilidad de acidificar la orina⁵.

Existen 3 tipos de acidosis tubular renal: 1, 2 y 4. La acidosis tubular renal tipo 1 o distal (ATRD) tiene particular importancia para los urólogos, no solo por ser la forma de acidosis renal más frecuente, sino por ser la que más se asocia a litiasis. De hecho, los síntomas relacionados con litiasis, suelen ser la primera expresión clínica de ATRD en adultos⁶. La ATRD es un trastorno heterogéneo que puede ser hereditario, idiopático o adquirido⁷.

Dentro de las formas hereditarias, la ATRD autosómica recesiva se manifiesta en los primeros meses de vida, cursa con nefrocalcionosis y sordera temprana o tardía. La ATRD autosómica dominante es menos severa y aparece en la adolescencia o en la etapa adulta, y su única manifestación clínica puede ser la litiasis urinaria⁵.

En las formas secundarias la ATRD está comúnmente asociada a enfermedades autoinmunes, uropatía obstructiva, necrosis tubular aguda, etc.

La principal litiasis asociada a ATRD es la compuesta de fosfato cálcico [FC]^{6,8}.

Por estudios previos^{9,10} conocemos que el tipo de cálculo de FC (mixto de oxalato cálcico dihidrato o monohidrato con hidroxapatita [COD/COM + HAP], de hidroxapatita [HAP] y brushita) es una de las litiasis renales más recidivantes, que predominan en gente joven y se forman en pH urinarios alcalinos^{10,11}.

Los tratamientos en la litiasis de FC están orientados a disminuir el pH, ya que sabemos que a pH urinario < 6 se dificulta la cristalización del fosfato⁹. Esta opción terapéutica está dirigida a pacientes con litiasis de FC sin ATRD. En el caso de que los pacientes con litiasis de FC estén afectados por ATRD, el abordaje terapéutico tendría que ser diferente requiriendo, a pesar de presentar pH urinario > 6, alcalizar la orina con citrato potásico^{12,13}.

Para realizar el diagnóstico de ATRD se pueden usar dos test. El test de sobrecarga ácida¹⁴ y el test de furosemida¹⁵.

El objetivo principal de este estudio es establecer la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario >6. Como objetivos secundarios se pretende describir si existe algún tipo de característica clínica que se asocie a ATRD y si el test diagnóstico utilizado para ATRD es seguro.

Materiales y métodos

Se han estudiado 52 pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino >6, entre 18-65 años atendidos en el servicio de urología del H. U. Son Espases y con análisis de la litiasis en el laboratorio de investigación en litiasis renal de la U.I.B.

Para el diagnóstico de ATRD se ha usado el test de furosemida. El test de la furosemida consiste en realizar un análisis de orina con pHmetro para verificar el pH urinario alcalino >6, administrar 40 mg orales de furosemida, posteriormente realizar un nuevo análisis de orina con cada micción dentro de las 3 horas siguientes a la administración de furosemida. Durante la realización del test los pacientes mantendrán ayuno de líquidos y sólidos para no afectar al valor de pH urinario.

Los pacientes estudiados habrían suspendido tratamientos antihipertensivos, citrato potásico y/o bicarbonato una semana antes de la realización del test.

Consideramos diagnóstico de ATRD pH urinario alcalino (>6) en todas las muestras de orina, incluyendo la previa a la toma de furosemida.

Para medir el pH urinario se utilizó un pHmetro (Crison pH 25). El método utilizado para analizar los cálculos renales fue una combinación de observación macroscópica y microscópica con técnicas convencionales (microscópico estereoscópico Optomic) con técnicas físicas como espectrometría infrarroja (espectroscópico infrarrojo Brucker IFS 66) con microscópico electrónico asociado a microanálisis de rayos X (Hitachi S-530 con X-ray microanalysis Oxford Link Isis).

La edad en el momento del estudio y el género fueron evaluados. Se recogió la presencia de litiasis bilateral o unilateral a lo largo de la vida de los pacientes, para evaluarlo se utilizaron pruebas de imagen recogidas en la historia clínica de cada paciente (ecografía, radiografía y/o tomografía computerizada).

Analizamos si existían diferencias entre el sexo y la bilateralidad de litiasis entre el grupo con diagnóstico positivo para ATRD y el grupo con diagnóstico negativo para ATRD mediante el test de Chi-cuadrado. La media de

edad fue analizada entre los mismos grupos mediante el test de T de Student. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

También se analizó el subtipo de litiasis de fosfato cálcico entre ambos grupos, estableciendo un grupo mixto (COD/COM + HAP), Brushita y HAP, utilizamos el test de Chi-Cuadrado.

Todos los datos fueron analizados con el software SPSS Statistics 21.

Resultados

Se han excluido 12 pacientes por presentar pH urinario < 6 en la pH-metría urinaria previa a la administración de furosemida.

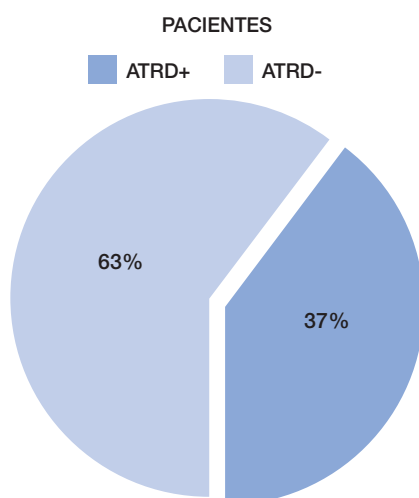
Los pacientes seleccionados fueron 40, 17 hombres y 23 mujeres. La descripción de la muestra se completa en la **tabla I**.

Tabla I

VARIABLES	ATRD +	ATRD -
Número de pacientes	15	25
Edad (años)	40,73	51,12
Bilateralidad	15	11
Unilateralidad	0	14
Sexo:		
Hombre (H)	5	12
Mujer (M)	10	13
Mixta (COM/COD + HAP)	8	19
HAP	3	3
Brushita	3	3

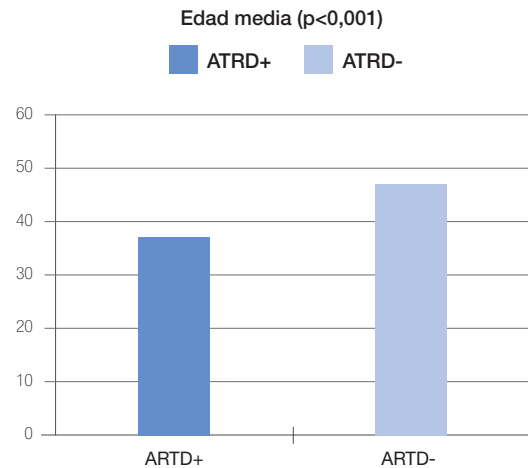
15 pacientes (37,5 %) se diagnosticaron de ATRD (Figura 1).

Figura 1:



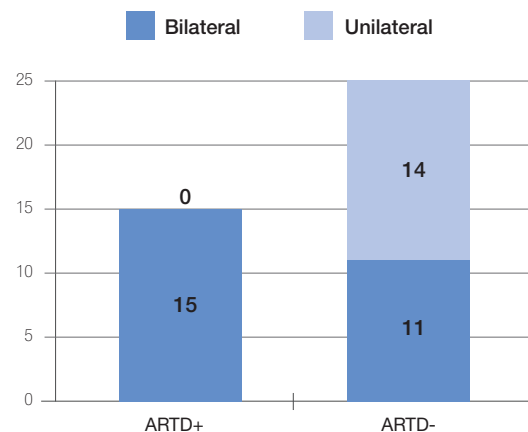
De los pacientes diagnosticados de ATRD¹⁵ la media de edad fue 40,73 años, la media de edad de los pacientes no diagnosticados de ATRD fue 51,12 años, se demostró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 2).

Figura 2:



Del grupo con diagnóstico positivo para ATRD todos los pacientes¹⁵ habían presentado o presentaban litiasis bilaterales. Del grupo de pacientes con diagnóstico negativo para ATRD²⁵, 14 presentaban litiasis unilateral y 11 se clasificaron como litiasis bilateral. Se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 3:



Tras analizar los subtipos de litiasis de fosfato cálcico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,565$).

Ningún efecto adverso se ha notificado tras la administración de furosemida y realización del test.

Discusión

La ATRD es una enfermedad que puede tener como única expresión clínica en adulta la presencia de litiasis urinaria. No tenemos constancia de estudios publicados que describan la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino (>6).

En nuestro estudio hemos establecido una prevalencia de 37'5 % de ATRD. Este dato es relevante porque indica que la prevalencia puede ser alta en este determinado grupo de pacientes. El conocimiento de esta enfermedad permite indicar un tratamiento médico profiláctico (citrato potásico) para evitar la formación de litiasis¹³.

La prevalencia de litiasis en el hombre es mayor que en mujeres³, en nuestro análisis no se confirma esta conclusión, de hecho, en el grupo con diagnóstico positivo de ATRD hay 10 mujeres por 5 hombres, no se ha podido demostrar diferencia estadísticamente significativa probablemente debido a tamaño muestral pequeño. Creemos que estos resultados sugieren que existe una mayor prevalencia de ATRD en mujeres.

En nuestra muestra encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre la media de edad del grupo con diagnóstico positivo para ATRD y el otro grupo ($p < 0,001$). El hecho de que el grupo con ATRD presente una media de edad más joven apunta al origen genético como causa más frecuente de ATRD y su temprana expresión clínica^{6,7}. Consideramos que la ATRD se expresa en gente joven, la edad puede ser un signo clínico sugerente de ATRD.

Tras el análisis de los resultados observamos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0'001$) para la bilateralidad litiasica en pacientes con ATRD. Creemos que la bilateralidad de la litiasis es un signo clínico asociado a la ATRD.

Evan AP¹⁶ describe en un estudio con biopsias de calcificaciones de las papilas renales en pacientes con ATRD, la asociación de ATRD con calcificaciones tubulares en la papila, además en su muestra (5 pacientes), a pesar de ser pequeña, todos los pacientes muestran litiasis renales bilaterales. Linnes MP¹⁷ realiza en un grupo heterogéneo de formadores de litiasis una biopsia papilar renal, describe la presencia de placa de Randall o calcificación tubular y la correlaciona con el tipo de litiasis. Establece que en los formadores de litiasis de fosfato cálcico predomina la calcificación tubular. Krambeck AE¹⁷ realizó un estudio diagnosticando las calcificaciones tubulares mediante la tomografía computerizada (TC) comparándolas con visión endoscópica, concluyó que las calcificaciones tubulares pueden diagnosticarse con TC.

En nuestro estudio no hemos podido relacionar estos últimos trabajos por la ausencia de TC en varios pacientes

de la muestra. Creemos que puede existir una relación entre bilateralidad de la litiasis, calcificaciones tubulares y ATRD.

En este trabajo hemos utilizado el test de la furosemida como método diagnóstico, no se ha recogido ningún efecto adverso tras la administración de furosemida o durante la realización del test. La furosemida actúa interfiriendo en el mecanismo de intercambio de iones de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, esto provoca una acidificación urinaria por dos motivos. Primero, bloqueando la reabsorción de sodio en el asa de Henle aumenta la concentración de sodio que llega al túbulo colector. Segundo, al aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo colector debido al aumento de la concentración de sodio en el túbulo colector, negativiza el voltaje del túbulo colector provocando secreción de H⁺ a la orina. Es decir, provoca un acidificación de la orina en individuos sanos. En cambio en pacientes con ATRD que no pueden secretar H⁺ en el túbulo colector, la furosemida no provoca cambios en el pH urinario.

En 1986¹⁵ Battle DC describió el test de la furosemida, estableció que los pacientes estudiados habían conseguido su punto máximo de acidificación de orina a las 3-4 horas tras la administración de furosemida. En varios trabajos¹⁴⁻¹⁸ se describe que el momento máximo de acidificación de orina, realizando el test de sobrecarga ácida, se obtenía a las 8 horas de la administración de NH₄Cl. Walsh SB¹⁸ compara en población pediátrica una modificación del test de la furosemida con el test de sobrecarga ácida, recoge 3 abandonos por vómitos y 6 pacientes con nauseas, en un grupo total de 10 pacientes que se sometieron al test de sobrecarga ácida por ningún efecto adverso reportado con el test de furosemida.

En nuestros resultados coincidimos con estudios previos y no hemos notificado ningún efecto adverso en ningún paciente de la muestra. Todos los individuos sanos tuvieron una acidificación de la orina máxima entre las 2-3 horas. El test de la furosemida es un test seguro, rápido y reproducible por la alta disponibilidad de pHmetros en centros hospitalarios.

Conclusión

La prevalencia de ATRD en nuestro estudio es de 37'5%. La presencia de litiasis de forma bilateral y edad joven en pacientes con litiasis de fosfato cálcico son indicativos clínicos sugestivos de ATRD. El test de furosemida es un test seguro.

Bibliografía

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. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martín M, Vallescar R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(2):145-50.
3. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):848-57.
4. Arrabal M, Fernandez A, Arrabal MA, Ruiz MJ, Zuluaga A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch. Esp. Urol.* 2006;59(6):583-94.
5. E. Lurbe, Simon J. Aproximación fisiopatológica a los síndromes de acidosis tubular renal. *Nefrología.* 1996; 16(6): 487-98
6. Van den Berg CJ, Harrington TM, Bunch TW, Pierides AM. Treatment of renal lithiasis associated with renal tubular acidosis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;20:473-6.
7. Laing, CM; Toye, AM; Capasso, G; Unwin, RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol* (2005); vol.37, num. 6:1151-61.
8. Pohlman T, Hruska KA, Menon M. Renal tubular acidosis. *J Urol.* 1984 Sep; 132(3):431-6.
9. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publications 2008.
10. Grases F, Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 322 (2002). 29-36.
11. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int.* 2004.
12. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985; 134(1):20.
13. Morris RC Jr, Sebastian A. Alkali therapy in renal tubular acidosis: who needs it?. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2186.
14. Halperin ML, Richardson RM, Bear RA. Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1988; 50(1):1-4.
15. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 30: 546-54.
16. Evan AP, Lingeman J, Coe F, Shao Y, Miller N, Matlaga B, Phillips C, Sommer A, Worcester E. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2007;71:795-801.
17. Krambeck AE, Lieske JC, Xujian L, Bergstralh JE, Rule AD, Holmes D, McCollough CM, Vrtiska TJ. Current computed tomography techniques can detect duct of Bellini plugging but not Randall's plaques. *Urology* 2013;82(2):301-6.
18. Walsh SB, Shirley DG, Womg OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int* 2007;71,1310-6.

Complicaciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cistectomía radical según estado nutricional del paciente

Post-surgical complications in patients undergoing radical cystectomy according to the patient's nutritional status

**X.A. Sabaté Arroyo, V. Tubau Vidaña, J. Brugarolas Rosselló,
A. Tienza Fernández, J. Ferrutxe Frau, P. Pizá Reus**

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

Correspondencia

Antònia Barceló Bennassar
Servicio de Análisis Clínicos, Planta 0/1, módulo J
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca
Teléfono: 649 456 264
E-mail: antonia.barcelo@ssib.es

Recibido: 5 – VIII – 2017

Aceptado: 16 – VIII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.18

Resumen

Introducción: La cistectomía radical es el tratamiento de elección para los tumores vesicales musculo-invasivos presentando una gran morbilidad y una considerable tasa de mortalidad. Un factor importante a tener en cuenta es el estado nutricional del paciente ya que puede impactar de forma negativa en la evolución clínica de los pacientes.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de las cistectomías realizadas entre 2012 y 2015 en el servicio de Urología de HU Son Espases y se evalúa la aparición de complicaciones postoperatorias según el estado nutricional calórico calculado a través del IMC, el estado nutricional proteico calculado a través de la albúmina postoperatoria inmediata y el estado nutricional inmunológico a través de los linfocitos totales.

Resultados: Presentaron alguna complicación el 42% de los pacientes. Un 21% presentaron únicamente una complicación Clavien II y un 21% presentaron una complicación mayor a Clavien III o más de una complicación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el estado nutricional proteico (Normal-leve vs moderado-grave) en la fuga de la anastomosis uretero-ileal. No se encontraron diferencias en el resto de variables.

Conclusiones: La mayoría de pacientes sometidos a cistectomía radical con derivación urinaria tipo intestinal presentan algún estado de malnutrición proteica postoperatoria. En nuestra serie, el estado nutricional proteico del paciente presenta una relación con la aparición de fuga de la anastomosis uretero-ileal.

Palabras clave: Cistectomía radical, estado nutricional, albúmina

Abstract

Introduction: Radical cystectomy is the election treatment for muscle-invasive bladder tumors presenting a high morbidity and significant mortality rate. An important factor to consider is the nutritional status of the patient because it can negatively impact the clinical course of patients.

Methods: We performed a retrospective study of radical cystectomies with intestinal conduct between 2012 and 2015 in the department of Urology in HU Espases and we evaluated the postoperative complications according to the caloric nutritional status calculated by BMI, protein nutritional status calculated by the immediate postoperative albumin and the immunological nutritional status by total account of lymphocytes.

Results: Developed complications the 42% of patients. 21% had only one complication Clavien II and 21% had one complication Clavien III or more than one complication. We found statistically significant differences with the protein nutritional status (mild Normal-vs moderate to severe) in the escape of the ureter-ileal anastomosis. No differences in the other variables were found.

Conclusions: Most patients undergoing radical cystectomy with intestinal conduct type have a postoperative state of protein malnutrition. In our series, the protein nutritional status of the patient has a relationship with the occurrence of leakage from the ureter-ileal anastomosis.

Keywords: Radical cystectomy, nutritional status, albumin

Introducción

En Europa, aproximadamente 30 millones de personas se encuentran desnutridas y se ha estimado que un 30-50% de los pacientes hospitalizados se encuentran desnutridos. Según el estudio PREDYCES, se ha demostrado que en nuestro país el 23% de los pacientes hospitalizados se encuentran en riesgo nutricional, aumentando este porcentaje a un 37% en los pacientes mayores de 70 años.

El deterioro del estado nutricional es multifactorial: disminución ingesta alimentaria, gasto energético aumentado por enfermedad de base, ayunos parciales o prolongados y un aporte calórico inadecuado durante la estancia hospitalaria. Por el contrario, paciente bien nutridos, presentan mejores respuestas a los tratamientos y menores complicaciones postoperatorias lo que implica una evolución clínica más favorable, disminuyendo la morbilidad, la mortalidad, el reingreso hospitalario y el coste de una estancia hospitalaria más prolongada.

El tumor de vejiga presenta en España una incidencia de 24,9 casos/100.000 habitantes con una mortalidad ajustada por edad en hombres de 3/100.000 habitantes y en mujeres de 1/100.000 habitantes. En Europa es la octava causa de muerte cáncer-específica.

Dichos tumores se clasifican en tumores vesicales no músculo invasivos y musculo-invasivos. En el caso de los tumores músculo-invasivos la cistectomía radical con derivación urinaria intestinal es el tratamiento de elección en nuestro centro, siendo una cirugía que presenta una gran morbilidad y una considerable tasa de mortalidad.

Material y métodos

Estudio retrospectivo entre los años 2012 a 2015 en el servicio de Urología de HU Son Espases (Palma de Mallorca) revisando las cistectomías radicales con derivación intestinal realizadas, observando la tasa de complicaciones que han presentado así como el estado nutricional del paciente.

Se evaluaron las complicaciones postoperatorias presentadas y fueron clasificadas según la tabla de complicaciones Clavien Dindo ajustada a la cistectomía radical (**Tabla I**).

El estado nutricional calórico se valoró a través del IMC siendo normal con IMC entre 18-24,9, sobrepeso con IMC entre 25-29,9, obesidad grado I con IMC entre 30-34,9 y obesidad grado II con IMC mayor a 35.

El estado nutricional proteico se calculó a través de la albúmina postoperatoria inmediata. Presentan un estado nutricional normal cuando la albúmina plasmática está

Tabla I

Complicación	Criterio de inclusión	Clavien Modificado
Fiebre	-Mayor a 38°C -Más de 24h de duración	II
Problemas respiratorios	-Neumonía -Desaturación que precise de ventilación no invasiva	II
Ileo paralítico	-7 días o más sin tolerancia oral -No progresión a dieta basal en los primeros 7 días postoperatorios -Necesidad de sonda nasogástrica por intolerancia oral	II
Problemas herida quirúrgica	-Infección de herida quirúrgica -Presencia de seroma en herida quirúrgica -Evisceración pared abdominal	II * Evisceración Clavien III
Fuga anastomosis uretero-ileal	-Diagnóstico de fuga de la anastomosis uretero-ileal con tratamiento conservador o quirúrgico	IIIB
Fuga anastomosis intestinal	-Diagnóstico de fuga anastomosis intestinal con tratamiento conservador o quirúrgico	IV
Muerte	-Durante el ingreso. -No tras alta hospitalaria	V

entre 3,5-4,5gr/dL, malnutrición proteica leve cuando la albúmina plasmática está entre 2,8-3,4 gr/dL, malnutrición proteica moderada cuando la albúmina plasmática está entre 2,1-2,7gr/dL y malnutrición proteica grave cuando la albúmina plasmática es menor a 2,1gr/dL.

El estado inmunológico se realizó a través de los linfocitos totales postoperatorios inmediatos. Presenta un estado normal cuando hay más de 2.000 linfocitos/mL, malnutrición leve cuando hay entre 1.200-2.000 linfocitos/mL, malnutrición moderada cuando hay entre 800-1.199 linfocitos/mL y malnutrición grave cuando hay menos de 800 linfocitos/mL.

Posteriormente se ha realizado una comparación por grupos mediante el test de Xi cuadrado con un nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados

El número total de cistectomías revisadas fueron de 74.

La edad media fue de 65 años con una desviación estándar de 10. Los días de ingreso medio fueron de 19, mediana de 12 y rango comprendido entre 6 y 150 días.

El 42% de los pacientes presentaron alguna complicación, de manera que el 21% presentaron una complicación Clavien II y un 20% varias complicaciones o una complicación mayor a Clavien III. El recuento ajustado por cada complicación queda reflejada en la siguiente tabla:

Complicaciones	Porcentaje
Fuga anastomosis uretero-ileales (Clavien IIIB)	12%
Fuga anastomosis intestinales (Clavien IVB)	6%
Problemas de herida quirúrgica (Clavien II)	17%
Íleo paralítico (Clavien II)	20%
Problemas respiratorios (Clavien II)	4%
Fiebre (Clavien II)	23%

El IMC medio fue de 26,7 (Rango entre 18 y 45). IMC normal (18-24,9) 39%, sobrepeso (25-29,9): 37%, Obesidad I (30-34,9): 19%, Obesidad II (>35): 4%.

La albúmina postoperatoria inmediata media fue de 2,6 gr/dL (+/- 0,4gr/dL). Estado nutricional normal (Alb.3,5-4,5g/dl): 4%, Malnutrición proteica leve (Alb.2,8-3,4g/dl): 27%, Malnutrición proteica moderada (Alb. 2,1-2,7g/dl): 57%, Malnutrición proteica grave (Alb. <2,1g/dl): 8%.

Los linfocitos absolutos medios postoperatorios fueron de 1.290 linf./mL (+/-720 linf./mL). Estado nutricional normal (>2.000 Linf./mL): 9%, malnutrición leve (1.200 linf./mL): 34%, malnutrición moderada (800-1.200 linf./mL): 38%, malnutrición grave (<800 linf./mL): 19%.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el estado nutricional proteico (Normal-leve vs moderado-grave) en la fuga de la anastomosis uretero-ileal ($p=0,027$). No se encontraron diferencias en el resto de variables.

Discusión

La situación de los resultados perioperatorios de la cistectomía radical en España, tanto en hospitales públicos como privados que se han obtenido a través de la extracción de los registros de altas del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad (MSSI) en donde se analizaron la mortalidad y las complicaciones (CIE9) a 30 y 90 días en 2.781 cistectomía radical en 277 centros presentaron una estancia media de 20,82 (DE 17,2) días y una estancia preoperatoria de 2,7 (DE 5,9) días.

La tasa de reingreso fue de un 19,1%, presentando al menos una complicación en un 44,6%, siendo las más frecuentes: transfusión 18,3%, infección herida 12,9%, dehiscencia/evisceración 8,5%, íleo paralítico 7,1%, hemorragia 6,5%, infección del tracto urinario (ITU) 5,1%, neumonía 5,1%, fístula 4,5%, reintervención 3,9%, eventración 1,9%, obstrucción intestinal 0,7%, trombosis venosa profunda (TVP) 0,3%, tromboembolia pulmonar (TEP) 0,3%.

Si realizamos una comparación de los resultados perioperatorios de la cistectomía radical en España con nuestro hospital podemos ver una correlación tanto en días de ingreso (19 días en HUSE vs 20 días en España)

como en la tasa de complicaciones reportadas (42% pacientes HUSE vs 44% España).

A pesar de ello, cabe destacar que existe una gran discrepancia a la hora de reportar las complicaciones ya que cada centro dispone de sus propios métodos de valoración y reporte de complicaciones. Gracias al sistema Clavien-Dindo se está intentando conseguir un consenso a la hora de reportar las complicaciones de las cirugías que se realizan.

Asimismo, no existen parámetros de evaluación nutricional objetivos sencillos, accesibles y baratos que orienten sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad en el cáncer de vejiga.

Existen varias revisiones sobre las implicaciones de la malnutrición en el paciente quirúrgico con patología tumoral del tracto digestivo pero no existen revisiones de las implicaciones de la malnutrición relacionado con la patología tumoral urinaria.

Los pacientes malnutridos tienen tendencia a presentar mayores complicaciones postoperatorias siendo estas de carácter más grave; y por tanto cursando con un postoperatorio más alargado y generando un mayor coste hospitalario.

En nuestro estudio, se ha observado que un elevado número de pacientes postoperados de cistectomía radical con derivación urinaria presentan algún grado de malnutrición siendo la malnutrición proteica la más frecuente.

Actualmente en la cirugía urológica están entrando conceptos como Fast-Track o ERAS® (Enhanced recovery after surgery). En general, ERAS® tiene como objetivos principales la reducción del estrés perioperatorio, una optimizada convalecencia y recuperación, la reducción del dolor postoperatorio, disminuyendo así la demanda de analgésicos y reduciendo la morbilidad postoperatoria.

Uno de los puntos en que se hace especial hincapié dichos protocolos Fast-Track es en el estado nutricional del paciente donde se intenta realizar una corrección prequirúrgica del estado nutricional en los pacientes de riesgo con tal de intentar disminuir la morbimortalidad.

Conclusiones

La mayoría de pacientes sometidos a cistectomía radical con derivación urinaria intestinal presentan algún tipo de malnutrición proteica postoperatoria.

Ni el IMC ni los linfocitos postoperatorios absolutos parecen influir en el índice de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cistectomía radical con derivación urinaria intestinal.

En nuestra serie, el estado nutricional proteico del paciente presenta una relación con la aparición de la fuga de la anastomosis uretero-ileal.

Los pacientes malnutridos tienen tendencia a presentar mayores complicaciones postoperatorias siendo estas de carácter más grave; y por tanto cursando con un postoperatorio más alargado y generando un mayor coste hospitalario.

Bibliografía

1. Tapia JJ, Trueba PPA, Fajardo RA. El valor predictivo de la albúmina en el paciente quirúrgico con cáncer del aparato digestivo. *Cir Gen* 2001; 23 (4).
2. Segura. M, Salinas. A, Lorenzo. J. Complicaciones tras la cistectomía radical en pacientes con carcinoma vesical. *Arce Esp Urología*. 55, 4 (383-394). 2002.
3. Mesejo Arizmendi A, Martínez Valls. JF, Martínez Costa. Manual básico de nutrición clínica y dietética. Hospital Clínico Universitario de Valencia. 2º edición 2012.
4. Mathur S, Plank LD, Hill AG, et al. Changes in body composition, muscle function and energy expenditure after radical cystectomy. *BJU Int* 2008; 101:973-7; discussion 77.
5. Ulibarri Pérez JI, Picón César MJ, García Benavent E. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp*. 2002;17:139-146.
6. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospitals. *BMJ*. 1994; 308: 945-8.
7. Chima CS, Bareo K, Dewitt ML. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc*. 1997;(9)975-8; quiz 979-80.
8. Guerra RS, Sousa AS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT, Ferreira S, Amaral TF. Comparative analysis of under nutrition screening and diagnostic tools as predictors as hospitalization costs. *J Hum Nutr Diet*. 2014. Doi: 10.1111/jhn 12288.
9. Dindo D, Clavien PA. Quality assessment in surgery: riding a lame horse. *Ann Surg*. 2010;251:766-71.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
11. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Notificación y clasificación de complicaciones de procedimientos quirúrgicos urológicos: una evaluación y recomendaciones del panel de guías clínicas de la EAU. *Actas Urol Esp*. 2013; 37(1):1-11
12. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002; 235: 803-13.
13. Lerner SP. Bladder Cancer. In Morey AF, et al editors. The American Urological Association Educational review manual in Urology. 1a ed. New York: CCGMP 2007. p 405-31.
14. Iborral,etal.Tratamiento de los tumores vesicales superficiales. En Jiménez Cruz JF, et al editores. Tratado de Urología. 2ª ed. Barcelona: Prous Science Ed; 2006. p 1909-41.
15. Solsona E, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010; 184: 475-80.
16. Stenzl A, et al. Bladder cancer muscle-invasive and metastatic. EAU guidelines 2016.
17. López B, de la Peña E, Sola I, Hernández V, Pérez E, Llorente C. Morbilidad y mortalidad de la cistectomía radical en España. Análisis de 2.781 procedimientos. Póster-53 LXXIX Congreso Nacional de Urología. Costa Adeje (Tenerife) 2014.
18. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World Journal of Surgery*. 2013;37(2): 259e84.

Análisis de los resultados microbiológicos urinarios y su impacto en el protocolo de la profilaxis en la cirugía urológica de nuestra área

Analysis of the urine microbiological results and its impact on the protocol of the prophylaxis of the urology department in our area

J. Real⁴, M. Garau², N. Rodríguez¹, P. Díaz², S. Costas¹, Y. Lago¹, I. Berzosa¹, C. Gallegos³, C. Guitiérrez⁴.

1. Servicio de Medicina Intensiva. 2. Servicio de Cirugía Cardíaca. 3. Servicio de Microbiología. 4. Servicio de Urología. Hospital Son Llàtzer. Islas Baleares.

Correspondencia

J. Real
Hospital Son Llàtzer.
Carretera de Manacor Km 4, E-07198, Palma de Mallorca
Teléfono: (+34) 871 20 20 000
E-mail: jreal@hsl.es

Recibido: 17 – VII – 2017

Aceptado: 4 – IX – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.22

Resumen

Objetivos: Analizar cuáles son los microorganismos más frecuentemente aislados en los urinocultivos realizados en nuestro centro hospitalario. Estudiar el antibiograma de dichos gérmenes para definir cuál es la mejor profilaxis preoperatoria en la cirugía urológica en nuestro medio.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de todos los urinocultivos de pacientes adultos recogidos en el Servicio de Microbiología de nuestro hospital durante el año 2015. La identificación y estudio de sensibilidad de los microorganismos aislados se realizó mediante el sistema automático Vitek 2 (BioMérieux), seleccionando los antibióticos en función del microorganismo aislado. Se estudió el antibiograma comparándolo con las sugerencias recogidas en la última actualización de las Guías Europeas de Urología sobre infecciones urológicas, que recomiendan ampliamente el empleo de fluorquinolonas, cotrimoxazol, aminopenicilinas/betalactamasas y cefalosporinas en la cirugía limpia-contaminada, la más frecuente en nuestra actividad quirúrgica.

Resultados: Se estudió un total de 11.987 muestras de orina, de las cuales 3.457 (28%) fueron positivas en la detección de microorganismos. Los más frecuentes aislados fueron *Escherichia coli* (46%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) y *Enterococcus faecalis* (11%). En el análisis de los antibiogramas se detectaron resistencias superiores al 30% en *E. coli* frente a los antibióticos recomendados en las Guías de referencia. De igual forma, *E. faecalis*, otro de los uropatógenos más frecuentes es intrínsecamente resistente a cefalosporinas.

Conclusión: El empleo de guías clínicas con grados de recomendación es de vital importancia en la patología infecciosa urológica, debiéndose adecuar al entorno microbiológico de cada área. En nuestro caso, inferimos que tanto el empleo de amoxicilina-clavulánico como fosfomicina se perfilan como la mejor opción para la profilaxis preoperatoria en pacientes de bajo riesgo así, como para el manejo empírico en casos de infección urinaria.

Palabras clave: Prophylactic Surgical Procedures; Urinary Tract Infection; Urologic Surgical Procedures

Abstract

Object: To analyze which are the more often microorganism isolated in the urine cultures in our hospital. To study the antibiogram to define which is the best preoperative prophylaxis in our urological surgeries.

Material and methods: We retrospective reviewed consecutive urine culture samples assembled in adult patients in the Service of Microbiology in our hospital during 2015. The identification and study of sensibility of the isolated microorganisms was realized by means of the automatic system Vitek 2 (BioMérieux), selecting the antibiotics according to the isolated microorganism. The antibiogram was studied comparing the suggestions gathered in the last update of the European Guides of Urología in urological infections, that recommend employment extensively: fluoroquinolones, cotrimoxazole, aminopenicillins / beta-lactamases and cephalosporins in the clean-contaminated, most frequent surgery in our daily surgical practice.

Results: In total 11.987 urine samples were evaluated, 3.457 (28%) were positive. The most frequent micro-organisms isolated were *Escherichia coli* (46%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) and *Enterococcus faecalis* (11%). In the antibiogram analysis resistances was detected up to 30% in *E. coli*, opposite to the antibiotics recommendations in the Guides of reference. Even, *E. faecalis*, another of the most frequent uropathogens is intrinsically resistant to cephalosporins.

Conclusions: The use of clinical guides with grade of recommendation it is of vital importance in the urological infection pathology, and they should be adapted to the microbiological environment of each area. In our case, we infer that the use of Amoxicillin-clavulanic and Fosfomycin are outlined like the best option for preoperative prophylaxis in low risk patients and for empirical handling in cases of urine infection.

Keywords: Antibiotic prophylaxis; Urine culture; Urologic Surgical Procedures

Introducción

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) junto con The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) realizan conjuntamente el estudio multicéntrico EPINE-EPPS¹ (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España-European Point Prevalence Survey). En el 2015 informó que aproximadamente un 45% de los pacientes que tuvieron una infección nosocomial fue por infección tras acto quirúrgico o por infección urinaria.

A nivel poblacional 1 de cada 3 mujeres desarrollará una infección urinaria que requerirá tratamiento con antibiótico antes de los 24 años y al menos el 50% presentará una infección del tracto urinario (ITU) durante su vida². En cambio, pocos varones de edades comprendidas entre los 15 y 50 años tendrán una ITU no complicada, siendo en la mayoría de los casos considerada ITU complicada que suele presentarse en pacientes con dificultad de vaciado vesical o por manipulación del tracto urinario.

Conseguir una baja incidencia de infecciones sigue siendo uno de los factores más importantes en los medidores de calidad en los servicios de cirugía de un hospital además de influir en los resultados quirúrgicos finales. Para ello debemos realizar diferentes medidas, entre ellas el uso correcto de medios farmacológicos que disponemos para la profilaxis antibiótica prequirúrgica.

En ocasiones las infecciones requieren un manejo quirúrgico urgente que con frecuencia suponen un riesgo vital. En cualquier caso, la agresión tisular inevitable en el acto quirúrgico, compromete las defensas locales del huésped creándose un medio propicio para presentar una complicación infecciosa. Pese a que disponemos en la actualidad de diferentes técnicas quirúrgicas asépticas, el riesgo de contaminación bacteriana local o la formación de un foco séptico permanecen altos, particularmente cuando no son usados antibióticos profilácticos o el régimen escogido por el cirujano no son los apropiados.

Dentro de la cirugía urológica y en particular en la cirugía endourológica, clasificada como limpia-contaminada, uno de los procedimientos más habituales en la práctica habitual quirúrgica en Urología, las infecciones urinarias representan una de las complicaciones más frecuentes³.

La historia natural de la bacteriuria en la cirugía endoscópica se ha estudiado en profundidad, especialmente tras la resección transuretral prostática (RTUP), habiéndose detectado una incidencia de bacteriuria después de dicho procedimiento que varía entre el 6% y el 60%⁴⁻⁵. Aunque históricamente se desestimó el empleo de profilaxis antibiótica, en este tipo de procedimientos⁶, actualmente está documentado que toda manipulación del tracto urinario es subsidiaria de riesgo de infección urinaria, bacteriemia y de producir complicaciones tan graves

y mortales como el shock séptico y la sepsis grave⁷⁻⁸. Los estudios avalan que una única dosis de antibiótico profiláctico reduce el riesgo de presentar complicaciones infecciosas⁹⁻¹⁰ en los pacientes de bajo riesgo, aunque pautas cortas de antibióticos siguen siendo la práctica clínica habitual por muchos urólogos¹¹.

Disponer de guías de práctica clínica sólidas con niveles de evidencia y grados de recomendación es extremadamente útil pero sus recomendaciones deberán adaptarse a las peculiaridades, en este caso microbiológicas, del área en cuestión.

La resistencia a los antibióticos en la actualidad, motivo de preocupación mundial, es un fenómeno que aparece de forma natural con el tiempo, generalmente por modificaciones genéticas. Es sin duda el gran enemigo para el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas y tiene un impacto evidente tanto en términos de salud pública como económicos.

Sin los antimicrobianos eficaces y ajustados a las características microbiológicas de la población, cirugías habituales hoy en día se convertirían en procedimientos de muy alto riesgo.

La Organización de la salud (OMS) informa sobre la existencia de un mal control de las infecciones debido a un exceso y mal uso de los antibióticos que fomenta la propagación de la resistencia a los antimicrobianos al ejercer una presión selectiva necesaria, favoreciendo su aparición junto a unas condiciones sanitarias deficientes.

La resistencia antibiótica difiere entre los diferentes países, existiendo variaciones considerable en Europa con respecto al espectro bacteriano y su susceptibilidad frente a los mismos antibióticos¹². Esta resistencia antimicrobiana es generalmente más alta en la región mediterránea, debido a la compra de hasta cuatro veces más antibióticos que los países vecinos del norte de Europa.

El objetivo de este estudio ha sido analizar los microorganismos más frecuentes aislados en los urinocultivos realizados en nuestro hospital durante el año 2015. Para ello se ha estudiado la sensibilidad y la resistencia de los microorganismos a diferentes antibióticos para poder decidir el manejo de la profilaxis más apropiada previa a los procedimientos urológicos más frecuentes realizados en nuestro servicio, comparándolo con los antibióticos recomendados por las Guías de la Asociación Europea de Urología (GAEU)¹³.

Material y métodos

Se realizó un estudio analítico observacional anonimizado de corte transversal, usando una base de datos en la que aparecen todos los pacientes adultos a los que se

les ha realizado un cultivo de orina durante el año 2015 recibidos en nuestro hospital. Se han incluido todos los urinocultivos recogidos a través de micción espontánea, de sonda vesical, suprapúbica, nefrostomía o por urostomía, tanto de pacientes ingresados como visitados en consultas externas, solicitados por facultativos de cualquier otra especialidad. Todas las muestras se recogieron en un recipiente estéril.

En dicha base de datos aparecen muestras que se han solicitado a pacientes por diferentes causas como son la sospecha clínica de infección urinaria, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), procesos sépticos sin un claro foco infeccioso y aquellas que se han solicitado de manera previa a procedimientos urológicos con entrada en el sistema urinario.

En este estudio no se han tenido en cuenta las diferencias en cuanto al sexo, edad, factores intrínsecos del propio paciente ni los motivos de solicitud del mismo.

Un vez recogidas las muestras de orina se sembraron mediante recuento semicuantitativo con un asa de 10 µl en agar sangre con un 5% de sangre de carnero y agar CPS y se procedió a la incubación de las mismas a 37°C en atmósfera aerobia durante 24h.

Se consideraron positivas las muestras con $\geq 10^4$ UFC/ml de un microorganismo en las muestras obtenidas mediante micción espontánea, $\geq 10^3$ UFC/mL en las obtenidas mediante sondaje vesical y 10^2 UFC/ml en las obtenidas por punción vesical, nefrostomía y urostomía.

La identificación de los microorganismos se realizó mediante el sistema automático Vitek 2 (BioMérieux).

Se estudió la sensibilidad a distintos antibióticos en los cultivos positivos mediante el sistema automático Vitek 2 (BioMérieux) y los gérmenes aislados fueron categorizados como sensibles, intermedios o resistentes siguiendo los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) del año 2015. En fun-

ción del microorganismo aislado en la muestra de orina se seleccionaron para su estudio distintos antibióticos del siguiente listado: penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, oxacilina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, ertapenem, ciprofloxacino, levofloxacino, gentamicina, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, nitrofurantoína, colistina, vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina y resistencia de alto nivel a aminoglucósidos en caso de *Enterococcus* spp.

Se definió una sensibilidad alta la presencia de un 80% o más de sensibilidad de la cepa aislada, intermedia 50-79% y baja si era < del 50%. De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) referentes a la elaboración de informes acumulados de sensibilidad en la recogida de datos estadísticos microbiológicos, se ha considerado como un único urocultivo positivo si el paciente presenta durante un mismo año el mismo uropatógeno y el mismo antibiograma, por lo que no se ha hecho distinción entre reinfección o recidiva infecciosa.

Para ello se han seleccionado las tablas de las directrices de la AEU sobre el uso de antibióticos como profilaxis por procedimiento urológico, ya sea endoscópico, cirugía abierta o laparoscópica. No se han incluido las recomendaciones para litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) por no realizarse en nuestro centro.

En la **tabla I**, la GAEU clasifica los diferentes procedimientos urológicos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos en relación al nivel de contaminación del campo quirúrgico. Se clasifica como procedimiento limpio, aquel que se realizan de manera suave, no traumática, en los pacientes que no presentan bacteriuria ni han presentado infecciones urinarias después del mismo.

En la **tabla II** se describen las directrices que se dan por tipo de procedimiento urológico, teniendo en cuenta los patógenos esperados, los factores de riesgo individuales y el antibiótico profiláctico prequirúrgico más apropiado.

Tabla I: Clasificación de los procedimientos endourológicos según el nivel de contaminación.

NIVEL DE CONTAMINACIÓN	BACTERIURIA	PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO	RTUp Y RTUv	URS y NPC	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA
Limpia	No	Cistoscopia Urodinámica básica	Fulguración de pequeños tumores vesicales	URS diagnóstica (no Ha de ITUS)	No
Limpia-contaminada (TU)	No	Biopsia prostática transperineal	RTUv de tumor mayor (no Ha de ITUS), RTUp	URS diagnóstica, litiasis no compleja	Dosis única antes (oral) o en la cirugía (i.v)
Contaminada (TU)	SI	Biopsia transrectal	RTUv de tumor con necrosis, RTUp con sonda permanente	Litiasis compleja	Control de la bacteriuria antes de la cirugía (3-5 días) Dosis única en la cirugía, valorar prolongar
Infectada	SI	Biopsia con sonda vesical	ITU clínica, RTUv urgente	ITU clínica, RTUv urgente	Tto antibiótico según antibiograma.

Tabla II: Recomendaciones antibióticas según el tipo de procedimiento, teniendo en cuenta los patógenos esperados, los factores de riesgo individuales.

PROCEDIMIENTO	PATÓGENOS ESPERADOS	PROFILAXIS	OBSERVACIONES	ELECCIÓN DE ATB APROPIADO
Procedimiento diagnóstico				
Biopsia de próstata transrectal	Enterobacterias y anaerobios	Todos los pacientes	En bajo riesgo dosis única, considerar prolongar en alto riesgo	Fluorquinolonas, cotrimoxazol o metronidazol?
Cistoscopia+/- fulguración de pequeño tumor	Enterobacterias y anaerobios	No	Considerar en alto riesgo	Cotrimoxazol, cefalosporina de 2aG, nitrofurantoina
Cirugía endourológica				
URS litiasis distal compleja	Enterobacterias, enterococcus y staphylococcus	No	Considerar alto riesgo	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 2a/3aG., aminipencilinas/betalactamas, fluorquinolonas.
RTUp	Enterobacterias, enterococcus	Todos los pacientes	Bajo riesgo y próstata pequeña, probablemente no requieran profilaxis	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 2a/3aG., aminipencilinas/betalactamas.
RTUv	Enterobacterias y enterococcus	No por rutina en procedimientos menores	Considerar alto riesgo, resección larga o Tm necróticos.	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 2a/3aG., aminipencilinas/betalactamas
Cirugía urológica abierta o laparoscópica				
Limpia	Patógenos relacionados con la piel	No	Considerar en pacientes de alto riesgo. Corta duración de catéteres tras cirugía no requiere profilaxis	
Limpia-contaminada (apertura de TU)	Enterobacterias, enterococcus, staphylococcus	Recomendado	Dosis única perioperatoria	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 2a/3aG., aminipencilinas/betalactamas
Limpia-contaminada (uso de segmentos intestinales)	Enterobacterias, enterococcus, aerobios y relacionados con la piel	Todos los pacientes	Igual que en cirugía de colon	Cefalosporinas de 2a/3a G. Metronidazol.
Implantes o dispositivos	Relacionados con la piel	Todos los pacientes		Cefalosporinas de 2a/3a G.

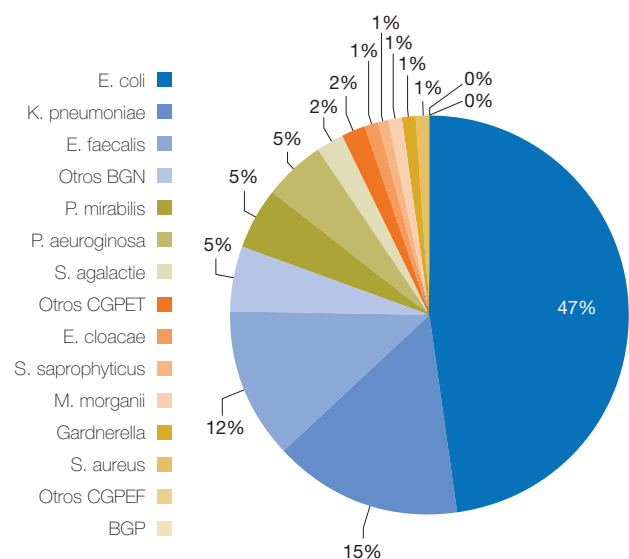
La amplia variedad de intervenciones complica realizar unas recomendaciones claras a la hora de seleccionar el antibiótico profiláctico prequirúrgico más idóneo en cada paciente. A este hecho se le suma la carga bacteriana, la duración, dificultad del proceso diagnóstico o quirúrgico y la destreza del propio cirujano. La hemorragia perioperatoria también puede influir en el riesgo de infección¹⁷. Dichos factores tampoco han sido valorados en este estudio.

Resultados

Se En nuestro hospital que da cobertura a 255.000 habitantes aproximadamente, durante el año 2015, se cultivaron un total de 11.987 muestras de orina, de las cuales 10.600 (88%) fueron recogidas mediante micción espontánea y 1.387 (22%) a través de catéter vesical, suprapúbico, de nefrostomía, o a través de urostomía. Fueron positivas 3.457 muestras (28 %) con un total de 3.704 uropatógenos valorados, negativas 7.663 (63%) y contaminadas (aislamiento de más de 2 microorganismos) 867 (7 %). No se realizó distinción en el estudio la vía de recogida de la orina a la hora de realizar el análisis de sensibilidades frente a los distintos antibióticos.

E. coli fue el microorganismo que fue aislado con mayor frecuencia (46%), seguido de *K. pneumoniae* (14%)

y *E. faecalis* (11%), siendo estos el 71% del total de los microorganismo aislados de manera global en los urino-cultivos recogidos en todo el 2015 en nuestro hospital. En la siguiente tabla (Tabla III) se reflejan las sensibilidades



a los distintos antibióticos de los microorganismos hallados en este estudio mediante el sistema automático Vitek 2. categorizados como sensibles, intermedios o resistentes siguiendo los criterios del EUCAST del año 2015.

Con el objetivo de analizar la cobertura de los distintos antibióticos ensayados frente a los gérmenes más frecuentes en nuestro hospital, se han considerado a los 3 gérmenes más frecuentes (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. faecalis*) como el 100% de los microorganismos aislados. Posteriormente se ha realizado una media aritmética de las sensibilidades obtenidas observando que:

- Amoxicilina-clavulánico: cubriría globalmente el 89% del total de estos tres microorganismos. La escasa actividad de amoxicilina-clavulánico frente a *K. pneumoniae* (sensibilidad del 77%) se ha asociado a la presencia de un brote por una cepa productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en nuestro medio.
- Cefalosporinas:
 - *E. faecalis*, tercer microorganismo aislado por orden de frecuencia en nuestra área, muestra resistencia intrínseca a todas las cefalosporinas.
 - Cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y cefepime: sensibilidad global entorno al 50%, también relacionado este bajo porcentaje con el brote por *K. pneumoniae* BLEE+ que actualmente tenemos en el hospital.

- Fluoroquinolonas:
 - Ciprofloxacino: sensibilidad global del 40%, destacando una resistencia entorno al 30% frente a *E. coli*, germen más prevalente en nuestro entorno.
 - Levofloxacino: opción a valorar en la cobertura frente a Gram positivos.
 - Trimetoprim-sulfametoxazol: sensibilidad del 50% al tener una resistencia intrínseca a *E. faecalis* e intermedia para el resto de microorganismos.
- Teniendo en cuenta que el porcentaje de resistencias del uropatógeno más frecuente en nuestro medio, *E. coli*, frente a fluorquinolonas y cotrimoxazol es superior al 30%, dichos antibióticos no serían opciones aconsejables en el tratamiento de una ITU sin confirmación microbiológica.
- Imipenem: carbapenem con el cual obtenemos unas sensibilidad global del 100% pero cuyo uso debería reservarse por política antibiótica para el tratamiento de infecciones graves o por gérmenes multirresistentes
 - Vancomicina y oxacilina: antibióticos que quedarían descartados por mostrar únicamente actividad frente a Gram positivos.
 - Aminoglucósidos: opción también a descartar dado su potencial nefrotoxicidad y resistencia intrínseca a *E. Faecalis*.
 - Gentamicina: sensibilidad global del 61%
 - Tobramicina: sensibilidad global del 49%.

Tabla III

% DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA 2015 MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES AISLADOS EN URINAS EN ADULTOS								
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
ANTIBIÓTICOS	1740 (46%)	552 (14%)	429 (11%)	191 (5,1%)	181 (4.8%)	91 (2%)	53 (0,14%)	45 (1.2%)
Ampicilina	42	0	100		58		0	
Penicilina						100		0
Amoxicilina/clavulanico	90	77	100		97		0	
Oxacilina								100
Cefuroxima	83	53	0		94		0	
Cefotaxima	90	57	0		96		66	
Ceftazidima			0	75				
Cefepime	92	58	0	76	98		79	
Piperacilina/Tazobactam				74				
Imipenem	100	100		75			98	
Ciprofloxacino	71	51		61	54		92	
Norfloxacino			69			71		100
Levofloxacino			96	56		77		100
Vancomicina			100			100		100
Gentamicina	92	91		78	79		96	100
Tobramicina	90	57		83	86		96	100
Colistina				98				
Cotrimoxazol	76	74	0		61		94	100
Fosfomicina	97	68	99	38	67		53	0
Nitrofurantoina	98	62	100		0	100	89	

■ >=80% de cepas Sensibles ■ 50-79% de cepas Sensibles ■ <50% de cepas Sensibles

- Colistina: antibiótico de uso reservado exclusivamente para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes.
- Fosfomicina: sensibilidad global del 88%.
- Nitrofurantoína: sensibilidad global del 86%.

Discusión

Aunque existe una buena evidencia de que el uso adecuado de la profilaxis puede reducir el consumo global de antibióticos^{18/19}, la evidencia de cuál es el mejor antibiótico y que régimen seguir es limitada y siempre sujeta a modificaciones, bien por las características microbiológicas del medio como por las peculiaridades patológicas del paciente.

La AEU recomienda que antes de elegir el antibiótico profiláctico previo a la cirugía es esencial clasificar los pacientes en relación con:

I. Factores de riesgo del paciente:

El primer paso en la evaluación de riesgo de complicación infecciosa de un paciente es determinar su estado de salud general, definida por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), la cual clasifica a los pacientes dependiendo del riesgo anestésico en la escala ASA graduada del 1 al 5, de menor a mayor riesgo¹⁴.

Entre la clasificación ASA, el grado de contaminación del campo quirúrgico (SSI: surgical site infection) o los factores asociados a una mayor carga bacteriana. Existen diferentes opiniones divergentes sobre que clasificación presenta más peso en la valoración de riesgo infeccioso prequirúrgico (**Tabla V**).

Tabla V: Clasificación ASA de la Sociedad Americana de Anestesiología.

CLASE	DESCRIPCIÓN
I	Paciente normal y sano
II	Paciente con enfermedad sistémica leve no incapacitante
III	Paciente con enfermedad moderada a severa no incapacitante
IV	Paciente con enfermedad sistémica severa con amenaza de vida
V	Paciente moribundo con riesgo sustancial de muerte
IV	Paciente con muerte cerebral declarada

Hay, sin embargo, existen estudios que se decantan por la clasificación ASA, que identifican un mayor riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con reducida salud general¹⁵ especialmente ASA3 y superior; en este aspecto cabe destacar que cada vez más los pacientes suelen ser de edad avanzada y más comorbilidad¹⁶.

En un estudio paneuropeo sobre la infección urinaria asociada a la asistencia sanitaria¹⁷ se identificaron los tres factores de riesgo más importantes de complicaciones infecciosas:

- Ser portador de sonda permanente.
- Haber presentado una infección genitourinaria previa.
- Estancia hospitalaria preoperatoria prolongada.

II. Tipo de cirugía según el grado de contaminación:

La clasificación tradicional de los procedimientos quirúrgicos de acuerdo con Cruse y Foord¹⁷ que los clasifica entre limpia, limpia-contaminada, infectada/sucia se aplica para cirugía abierta. Son las propias GAEU las que proponen la clasificación para los procedimientos endourológicos. Consideran que todo procedimiento en el cual se entra en el tracto urinario y con posibilidad de rotura de la mucosa, son por defecto procedimientos limpio-contaminado, ya que el tracto genitourinario inferior está colonizado por microflora, incluso en presencia de orina estéril^{18/19}. La presencia de bacteriuria en un urocultivo previo a una manipulación urológica aunque se trate de una bacteriuria asintomática hay que realizar tratamiento antibiótico dirigido.

Los procedimientos urológicos en relación con los diferentes niveles de contaminación del campo quirúrgico pueden ser clasificados según el porcentaje de riesgo de infección. Dicha clasificación debe ser considerada específicamente en pacientes a los que se les va a realizar una cirugía endoscópica ya que pacientes con bacteriuria previa, presentan un riesgo de sufrir complicaciones infecciosas postoperatorias hasta siete veces mayor que aquellos con cultivos de orina negativos²⁰.

En la siguiente tabla (**Tabla VI**) se clasifican los niveles de contaminación, ejemplos y recomendaciones de uso de profilaxis antibiótica.

Tabla VI: Factores intrínsecos de riesgo del paciente y asociados a una mayor carga bacteriana.

FACTORES DE RIESGO GENERALES	FACTORES DE RIESGO ESPECIALES ASOCIADOS A UNA MAYOR CARGA BACTERIANA
Edad avanzada	Estancia hospitalaria preoperatoria prolongada o reciente
Situación nutricional deficiente	Antecedentes de infecciones genitourinarias recurrentes
Alteración de la respuesta inmunitaria	Cirugía con uso de segmentos intestinales
Diabetes mellitus	Colonización por microorganismo
Tabaquismo	Sondaje/drenaje larga duración
Peso extremo	Obstrucción urinaria
Infección simultánea en foco remoto	Litiasis urinaria
Ausencia de control de factores de riesgo	

Tabla V: Niveles de contaminación, ejemplos de procedimientos y recomendación profiláctica antibiótica.

NIVEL DE CONTAMINACIÓN	DESCRIPCIÓN	CIRUGÍA ABIERTA O LAPAROSCÓPICA (ejemplos)	PRINCIPAL ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO
Limpia (1-4%)	Zona quirúrgica no infectada, no entrada en el TU, no inflamación	Nefrectomía, cirugía escrotal simple programada, varicocelecomía	No
Limpia-contaminada (TU)	Sin entrada al TU o derrame urinario escaso y controlado	Teparación de uréter pélvico, tumorectomía con nefrectomía parcial	Dosis única antes de la cirugía o en la misma (iv.)
Limpia-contaminada (TD) (4-10%)	Tracto digestivo, sin entrada al TU o derrame urinario escaso y controlado	Derivación urinaria con intestino delgado, sustitución de vejiga ortotópica:conducto ileal.	Dosis única antes de la cirugía o en la misma (iv.)
Contaminada (10-15%)	Entrada en TU y/o TD con derrame de contenido intestinal, tejidos inflamatorios, bacteriuria, heridas abiertas	Derivación urinaria con intestino grueso, derrame de contenido intestinal de intestino grueso o delgado, enfermedad intestinal concomitante, cirugía traumática	Control de la bacteriuria previa. Dosis única en la cirugía. Considerar prolongación
Sucia (15-40%)	Infección preexistente, perforación visceral, herida traumática previa	Derrame de absceso, herida importante traumática y sucia	Tratamiento según la sensibilidad del germen

En referencia a cuando hay que administrar el tratamiento antibiótico profiláctico seleccionado, la GAEU siguiendo las investigaciones llevadas a cabo en las heridas de la piel y la cirugía intestinal, sugiere que el momento óptimo para su administración es de 1-2 horas antes de la intervención. En la práctica se debe dar aproximadamente 1 hora antes, acortándose dicho período a 30 minutos si la vía elegida es la intravenosa. Debemos recordar la importancia de la vía oral por su facilidad de administración, que es tan eficaz como la enteral, para conseguir un adecuado nivel tisular de antimicrobianos que constituye sin duda la vía más cómoda.

En las recomendaciones de las GAEU, para la mayoría de procedimientos una única dosis de tratamiento antibiótico previo a su realización es suficiente para prevenir la aparición de nuevos casos de infecciones postoperatorias. Pero en algunos casos requiere una administración de mayor duración según el tipo de paciente y su patología de base.

El amplio uso de fluoroquinolonas y cefalosporinas, favorecido por su seguridad, gran biodisponibilidad oral y facilidad de administración intravenosa, sumado a su excelente penetración en el tejido genitourinario, ha generado una resistencia creciente a lo largo de los años, especialmente entre los agentes uropatógenos como *E. coli*²¹. En España, el European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSS) en 2014, informó de una resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas del 34% y de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas del 18%, por lo que sugerimos el uso de otros grupos de antibióticos ajustados a la sensibilidad del entorno.

Según nuestros datos, confirma que antibióticos tan empleados en la práctica urológica diaria como son ciprofloxacino o cefuroxima, no presentarían una buena cobertura global ya que ambos medicamentos presentan

una baja sensibilidad frente a *E. coli* y *K. pneumoniae*. Por otro lado *E. fecalis* es intrínsecamente resistente a cefalosporinas, motivo por el cual consideramos que dichos antibióticos deberían ser limitados en su uso cotidiano.

La posología del antibiótico profiláctico debe reducirse al mínimo, con una única dosis si el procedimiento lo permite y deberá decidirse de forma individualizada si debe prolongarse al existir factores de riesgo significativos propios del paciente.

Con los datos microbiológicos de nuestro entorno, proponemos amoxicilina-clavulánico o fosfomicina²²⁻²⁴ como las opciones antibióticas profilácticas perioperatorias de elección, en los pacientes de bajo riesgo y que se les va a realizar una manipulación de la vía urinaria. Con dichas opciones se cubriría a los 3 uropatógenos que más frecuentemente se han aislado en nuestro periodo de estudio. Siendo estos el 71% del total de los uropatógenos de nuestra área, siendo administrada fosfomicina en el caso de pacientes alérgicos a penicilina.

Mencionar la importancia de solicitud de urocultivos previos a dichos procedimientos, con el fin de realizar un tratamiento antibiótico dirigido perioperatorio, en el caso de que este fuese positivo.

Tanto el uso de amoxicilina-clavulánico como de fosfomicina deberían tenerse en cuenta no solo como la elección en la profilaxis antibiótica sino también para el tratamiento empírico de la infección urinaria aguda en pacientes de bajo riesgo en nuestro entorno.

No debemos olvidar que en pacientes que presentan un mayor riesgo de contraer una infección urinaria debemos sopesar la posibilidad de una infección por *P. aureginosa*, como sería en el caso de un paciente portador de sonda vesical permanente; por lo que esta cobertura no

sería apropiada y deberíamos recurrir a cefalosporinas antipseudomónicas o piperaciclina-tazobactam, dada la resistencia intrínseca de *P. aeuroginosa* frente amoxicilina-clavulánico y al no disponer de puntos de corte de fosfomicina que permitiría obtener las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) e interpretar las pruebas de sensibilidad in vitro.

Es evidente que con los carbapenemes, actualmente los antibióticos de mayor espectro, cubriríamos el 100% de los gérmenes pero debido a la política antibiótica deberíamos reservar su uso para infecciones complicadas o infecciones por gérmenes multirresistentes, por lo que no debemos focalizar su uso como opción profiláctica.

De los resultados obtenidos en este estudio también proponemos el empleo de fosfomicina para el tratamiento de infecciones de orina recurrentes tanto en dosis postcoital, continua, planteando una frecuencia de administración de 3 gramos dosis única diaria cada 10 días durante 6 meses²⁵ o como autotratamiento, dada su buena tolerancia y escasos efectos adversos. La alternativa amoxicilina-clavulánico no sería tan recomendable por la afectación gastrointestinal en tratamientos de larga duración, debido a su efecto erradicador de la flora anaerobia intestinal. Cabe recordar la reciente alerta realizada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del pasado 22 de Julio del 2016 sobre los efectos adversos de la nitrofurantoína como antibiótico de larga duración²⁵ para tratamiento de infecciones de repetición, recomendando limitar su uso un máximo de siete días por riesgo de presentar eventos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos.

Conclusiones

Aunque disponemos en la actualidad de técnicas quirúrgicas asépticas, el buen uso de la profilaxis antibiótica prequirúrgica sigue siendo un pilar fundamental para reducir la complicación postquirúrgica infecciosa, al elegir antimicrobianos que superan sus beneficios a los riesgos de reacción adversa al mismo.

El disponer de guías de práctica clínica sólidas con grados de recomendación es de vital importancia en patología infecciosa y su uso es extremadamente útil. En este estudio se confirma la importancia que tiene que sus recomendaciones se adaptan a las peculiaridades micro-

biológicas del área en cuestión para evitar resistencias y optimizar la profilaxis antibiótica en la cirugía urológica. Por lo que sugerimos que se deberían realizar protocolos multidisciplinarios periódicamente, para estandarizar las prácticas de administración de antibióticos profilácticos en los pacientes quirúrgicos por cada una de las especialidades. Con el fin de adecuar así las diferentes opciones antibióticas profilácticas o terapéuticas de acuerdo al entorno microbiológico en el que nos encontramos, a la valoración individualizada según el riesgo intrínseco del paciente de presentar infección urinaria y al tipo de procedimiento que vamos a realizar.

En líneas generales no se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en intervenciones limpias, mientras que la única dosis sería la recomendada en pacientes de bajo riesgo en los procedimientos en que el medio es limpio-contaminado como es en la vía urinaria. Si con la valoración integral se decide un tratamiento preventivo de corta duración, se debería seleccionar los antibióticos con semividas o formulaciones de liberación prolongada que mantengan concentraciones adecuadas tanto a nivel urinario como a nivel sistémico.

El enfoque profiláctico de los procedimientos contaminados variará según el tipo de procedimiento a realizar y según el nivel de contaminación que presente el medio quirúrgico como sería en el caso de utilización intestino como derivación urinaria.

A raíz de los resultados microbiológicos y de sensibilidad antibiótica obtenidos en nuestro medio, se considera la profilaxis preoperatoria con amoxicilina/clavulánico o con fosfomicina como las opciones más eficaces en pacientes adultos de bajo riesgo.

En los pacientes de alto riesgo debería siempre considerarse la presencia de *P. aeuroginosa* en cuyo caso las pautas propuestas en este estudio quedarían descartadas y deberíamos inclinarnos hacia antibióticos como piperaciclina-tazobactam o cefalosporinas antipseudomona como ceftazidima o cefepime.

Asimismo, se propone el empleo de fosfomicina como tratamiento antibiótico profiláctico de larga duración en infecciones de orina de repetición, al tratarse de un fármaco de gran seguridad, de rápida absorción oral al que se suma su excelente penetración en el tejido genitourinario.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, European Centre for Disease Prevention and Control. EPIME-EPPS. 2015. <http://hws.vhebron.net/epime/>
2. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95:27-41.
3. Collado A, Chechile G, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol.* 2000;164(5):1529-32.
4. Childs SJ. Appropriate surgical prophylaxis in transurethral genitourinary surgery and potential reduction in nosocomial infections. *Urology.* 1986;27(5):415-20.
5. Holl WH, Rous SN. Is antibiotic prophylaxis worthwhile in patients with transurethral resection of prostate? *Urology.* 1982;19(1):43-6.
6. Gaudin HJ, Zide HA, Thompson GJ. Use of sulfanilamide after transurethral prostatectomy. *JAMA.* 1986; 110:1938.
7. Blackmur JP, Maitra N. Analysis of Factors Association with Risk of Postoperative Urosepsis in Patients Undergoing Ureteroscopy for Treatment of Stone Disease. *J Endourol.* 2016;30(9):963-9.
8. Alsaywid BS, Smith GH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann.* 2013;5(2):61-74.
9. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol.* 2016;30(1):63-8.
10. Moslemi MK, Movahed SM, Heidari A, Abedinzadeh M. Comparative evaluation of prophylactic single-dose intravenous antibiotic with postoperative antibiotics in elective urologic surgery. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:551-6.
11. Williams M, Hole DJ, Murdoch RW, Ogden AC, Hargreave TB. 48-hour cephadrine and post-prostatectomy bacteriuria. *Br J Urol.* 1980;52(4):311-5.
12. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:49-52.
13. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund J, et al. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology 2015. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections>.
14. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. 2014. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
15. Woodfield JC, Beshay NM, Pettigrew RA, Plank LD, van Rijn AM. American Society of Anesthesiologists Classification of Physical Status as a Predictor of Wound Infection. *ANZ J Surg.* 2007;77(9):738-41.
16. Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery.* 2008;144(4):496-501.
17. Bjerklund T, Naber K, Tenke P. The Paneuropean prevalence study on nosocomial urinary tract infections. European Association of Urology, Vienna, Austria. 2004. www.uroweb.org/peap
18. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am.* 1980;60(1):27-40.
19. Grabe M, Forsgren A, Björk T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol.* 1987;6(1):11-7.
20. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Schinzel S, et al. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/ sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. *Eur Urol.* 2005;47(4):549-56.
21. Grabe M, Botto H, Cek M, et al. Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol.* 2012;30(1):39-50.
22. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(S1):S17-23.
23. Asuero M, Gómez M, Leal J. Profilaxis antibiótica en cirugía urológica endoscópica. *Actas Urol Esp.* 1989;13(5):353-6.
24. Wagenlehner FM, Thomas PM, Naber KG. Fosfomicin trometamol (3,000 mg) in perioperative antibiotic prophylaxis of healthcare-associated infections after endourological interventions: a narrative review. *Urol Int.* 2014;92(2):125-30.
25. Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. The use of prophylactic single-dose fosfomicin in patients who undergo transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective, randomized, and controlled clinical study. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(11-12):E863-7.
26. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420-7.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nitrofurantoina (furantoina®): nuevas restricciones de uso. 2016; MUH (FV), 16/2016. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.htm

ORIGINAL

Hippocampal alteration of monoaminergic neurotransmitters biosynthesis and metabolism in CNS in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through sex hormones disruption

Alteración de la síntesis y metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos en el hipocampo de rata tras exposición pre y posnatal a clordimeformo por interrupción de las hormonas sexuales

María José Anadón¹, Paula Moyano¹, José Manuel García, María Teresa Frejo², Miguel Andrés Capó², Andrea Flores², Adela Pelayo³, Emma Sola³, Gloria Gómez¹, Javier del Pino²

1. Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

2. Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.

3. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia

Javier del Pino PhD

Departamento de Toxicología y Farmacología
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria
Avda. Puerta de Hierro s/n 28040 Madrid. Spain
Tel.: 91 355 09 20 – E-mail: jdelpino@pdi.ucm.es

Recibido: 27 – VII – 2017

Aceptado: 12 – IX – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.31

Abstract

Introduction: Chlordimeform, just as other formamidine pesticides, induces permanent region- and sex-dependent on monoaminergic neurotransmitter systems' development, effects that may be related to monoamine oxidase (MAO) inhibition. Nevertheless, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor, which suggests other mechanisms' implication. In this regard, as chlordimeform alters testosterone and estradiol levels in frontal cortex and striatum, which may dysregulate the enzymes' expression that mediates the synthesis and metabolism of monoaminergic neurotransmitters systems. Thus, an alteration of these hormones and enzymes in other altered brain regions could also mediate the observed effects.

Objectives and methods: For the purpose of confirming that formamidines produce permanent alterations of monoamine neurotransmitters' systems through the disruption of sex hormones in the hippocampus, by alteration of the expression of the enzymes that synthesize and or metabolize these neurotransmitters, hippocampus' testosterone and estradiol levels at 11 days of age, as well as the expression of MAO, COMT, BDH, TH, TRH and AD enzymes at 60 days of age after maternal exposure to chlordimeform (5mg/kg body weight) were evaluated.

Results: Our results show an important decrease in testosterone levels, in addition to a significant decrease in estradiol levels in hippocampus of rats at 11 days of age. We also observed sex interaction with treatment in the content of T and E2, and we determined a bigger increase in the expression of COMT in females than in males. Chlordimeform treatment did not alter the expression of MAO and BDH enzymes, yet decreased the expression of the TH enzyme and increased the COMT, BDH, TH and TRH enzymes in both sexes.

Conclusions: The present findings indicate that after maternal exposure to formamidines, in general, and chlordimeform, in particular, the previously mentioned compound induces a permanent alteration of monoaminergic neurotransmitters, by the alteration of the enzymes that synthesize these neurotransmitters, which is successively mediated by sex hormones disruption, in hippocampus.

Keywords: Chlordimeform; formamidines; neurodevelopmental toxicity; COMT; BDH; TH; TRH; rats; human risk assessment

Resumen

Introducción: El clordimeformo, al igual que otros plaguicidas formamídnicos, induce alteraciones permanentes de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos región- y sexo-dependientes. Es posible que la inhibición de la enzima monoamino oxidasa (MAO) pueda mediar estos efectos, pero la inhibición tan leve sufrida por la MAO en presencia de este compuesto sugiere la existencia de otros mecanismos implicados. En este sentido, se ha descrito una alteración en los niveles de testosterona y estradiol en el cuerpo estriado y en la corteza frontal en presencia de clordimeformo, que puede dar lugar a una alteración de la expresión de las enzimas que sintetizan y metabolizan dichos neurotransmisores. Así, una alteración en estas hormonas y enzimas en las otras regiones afectadas también podría mediar los efectos observados en las mismas.

Objetivos y métodos: Con el objetivo de confirmar que las formamidinas causan alteraciones permanentes de los neurotransmisores monoaminérgicos mediante la interrupción de las hormonas sexuales en el hipocampo debido a la alteración de la expresión de las enzimas responsables de sintetizarlos y/o metabolizarlos, se evaluaron los efectos en el hipocampo de ratas macho y hembra

sobre los niveles de testosterona y estradiol a los 11 días de edad. Aparte, también se evaluó la expresión de las enzimas MAO, COMT, BDH, TH, TRH, y AD a los 60 días de edad tras la exposición maternal al clordimeformo (5 mg/kg de peso corporal).

Resultados: Nuestros resultados demuestran que el clordimeformo indujo, en el hipocampo de las ratas observadas a los 11 días de edad, una disminución significativa de los niveles de testosterona, así como un incremento reseñable de los niveles de estradiol. Por otro lado, se observó una interacción por sexo con el tratamiento en el contenido de T y E2 y se advirtió también una mayor expresión de las enzimas COMT [58,83% ($P < 0,001$)], AD [46,74% ($P < 0,001$)], TH [43,65% ($P < 0,001$)] y TRH [37,85% ($P < 0,001$)] en las hembras que en los machos. El tratamiento con clordimeformo no causó alteración ninguna sobre la expresión de las enzimas MAO y BDH, pero indujo una disminución en la expresión de la enzima TH y un aumento en la expresión de las enzimas COMT, BDH, y TRH tanto en machos como en hembras.

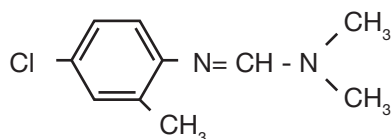
Conclusiones: Los presentes resultados indican que las formamidinas, en general, y particularmente el clordimeformo, inducen una alteración permanente de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en el cuerpo estriado tras la exposición maternal, mediante la alteración de las enzimas que metabolizan y sintetizan estos neurotransmisores, que es causada a su vez por la alteración de las hormonas sexuales.

Palabras clave: Clordimeformo; formamidinas; neurotoxicidad en el desarrollo; testosterona; estradiol; COMT; BDH; TH; TRH; ratas; evaluación del riesgo para el hombre

Introduction

Formamidine pesticides as amitraz have been described to produce permanent alterations on central nervous system's (CNS) development, like those that affect monoamine neurotransmitter systems¹. Chlordimeform [N2-(4-chloro-o-tolyl)-N1,N1-dimethylformamidine] (**Figure 1**), which belongs to formamidine's family too, has also been reported to induce permanent alterations of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in a region –and a sex– dependent way^{2,3}.

Figure 1: Chlordimeform chemical structure (C₁₀H₁₃Cl N₂).



However, the implied mechanisms in these effects are still not clear. Monoaminergic neurotransmitters play a role during development, defined as "morphogenetic"⁴⁻⁷ and changes in catecholamine levels' during brain development may induce both structural and functional alterations⁸. As formamidines have been reported to inhibit monoamine oxidase (MAO)⁹⁻¹⁰, which participates in metabolic inactivation of the neurotransmitters serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA), these effects may mediate the observed alterations on monoaminergic neurotransmitters. However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor, which could mean that other mechanisms are involved.

Conversely, formamidines are endocrine disruptors and particularly, chlordimeform and amitraz have been reported to alter serum hormone levels^{19,20}. The observed alterations in NE, DA and 5-HT and its metabolites levels' observed in rats' brain after formamidines exposure may be caused by a possible change on those sex steroid

hormones that modulate the expression of enzymes such as tyrosine hydroxylase (TH), dopamine- β -hydroxylase (DBH), tryptophan hydroxylase (TRH), MAO, catechol-O-methyltransferase (COMT), aldehyde dehydrogenase (AD), aldehyde reductase (AR) which are necessary for the synthesis and metabolism of these neurotransmitters¹¹⁻¹⁸. To this effect, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, we observed a disruption in testosterone and estradiol levels in frontal cortex and striatum, which may be responsible of changes in the expression of TH and TRH^{20,21}. In this way, these mechanisms could explain chlordimeform's, as well as other formamidine pesticides' effects observed on monoaminergic neurotransmitters systems.

Therefore, we performed a study to determine if maternal exposure to chlordimeform during gestation and lactation induces permanent alterations on the enzymes that produce and metabolize 5-HT, NE and DA neurotransmitters in hippocampus at adult age, through sex hormones disruption, which could explain the effect observed on these neurotransmitters in a sex –and region– dependent way. Chlordimeform was chosen because it is the most representative compound of formamidines family, all of which are weak MAO inhibitors. This allows us a clearer study whether the permanent changes observed on levels of these neurotransmitters are caused by an alteration of the enzymes that catalyse the synthesis and metabolism of these neurotransmitters rather than to MAO inhibition.

Materials and methods

Biological material

All experiments were performed in accordance with European Union guidelines (2003/65/CE) and Spanish regulations (BOE 67/8509-12, 1988) regarding the use of laboratory animals. Eight pregnant Wistar rats were housed individually in polycarbonate cages and were assigned randomly to two experimental groups: a chlordimeform treatment group ($n = 4$) and a control group ($n = 4$).

Test Chemical and Treatment

Chlordimeform (Sigma, Madrid, Spain) was dissolved in corn oil to provide fast and complete absorption and was administered orally by gavage in a volume of 2 mg/ml. The animals received, daily, chlordimeform at the dose of 5 mg/kg on days 6 to 21 of pregnancy (GD 6-21) and on days 1 to 10 of lactation (PN 1-10). Control dams received vehicle (corn oil 2.5 ml/kg) on the same schedules. Dose of chlordimeform was selected based on a previous preliminary study that indicated that this dose was the higher one that did not cause weight loss or mortality, reduction of food or water intake as well as did not induce haematological modifications or other clinical histopathological signs of overt toxicity. None of the prenatal or postnatal treatment evoked a significant change in weight of hippocampus on PN 60 (data not shown).

Dams were examined daily throughout the gestation and lactation periods for mortality, general appearance and behaviour. The maternal body weights were measured on GD 1, GD 5, GD 6, GD 15 and GD 20. Food and water consumption during pregnancy, length of gestation, litter size and sex ratio were also assessed.

On PN1, all litters were examined externally, sexed and weighed. Litters were organized in groups of twenty-four pups, twelve males and twelve females. Litters were weighed at PN 1, PN 7, PN14 and PN 21. The offspring were weaned on lactation day 21 and were maintained in appropriate conditions, housed individually and without any treatment with full access to food and water until adult age. The study was organized in treated groups of six males and six females randomly selected respectively from the dams' litters exposed to chlordimeform, and control groups of six males and six female's pups randomly selected respectively from the control dams' litters. At PN11, for the analysis of brain's testosterone and estradiol levels and at PN 60, for the analysis of MAO A, MAO B, COMT, BDH, AD, TH and TRH gene expression, male and female rats from control and treated groups (pups from control dams, and pups from dams exposed to chlordimeform, respectively) were sacrificed by decapitation. The brain was removed quickly and the hippocampus was rapidly dissected out at 4°C²², since this brain region was previously describe to present sex differences in the effect observed on these neurotransmitters systems and to be one of the most affected^{2,3}. Tissues were rapidly weighed and stored at -80°C until analysis. All data were collected by experimenters blind to the treatment condition of the offspring.

Estradiol and testosterone quantification

Estradiol and testosterone content were measured in hippocampus from treated animals in order to determine whether sex hormones are altered by chlordimeform exposure. Estradiol and testosterone content in the hippocampus was measured using an enzyme immunoassay kit (Estradiol EIA Kit, Cayman Chemical Company,

MI, USA), according to the manufacturer's instruction. Tissues were homogenized in 300 µl of an equal mixture of ethyl acetate and 0.1 M phosphate-buffered saline. The homogenates were centrifuged at 21,000 g for 15 min at 4°C. The resulting mixture was then incubated in a MeOH/dry ice bath to solidify the aqueous phase (bottom) and the organic phase was eluted into a new tube. The ethyl acetate portion was collected and dried. The dried material was reconstituted in 120 µl EIA buffer, and 100 µl of the sample was used for EIA at duplicate. ELISA values were obtained (pg/ml) and corrected for weigh tissue (mg/ml), producing a final unit of pg/mg and presented as a percentage of the untreated control.

Real-time PCR analysis

The MAOA, MAOB, COMT, AD, TH, TRH and DBH expression was measured in hippocampus tissue from control and chlordimeform treated animals in order to determine whether chlordimeform, through sex hormones disruption, alters permanently the expression of these enzymes. Total RNA was extracted using the Trizol Reagent method (Invitrogen, Madrid, Spain). The final RNA concentration was determined using a Nanodrop 2000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Madrid, Spain), and the quality of total RNA samples was assessed using an Experion LabChip (Bio-Rad, Madrid, Spain) gel. First-strand cDNA was synthesized with 1000 ng of cRNA by using a PCR array first strand-synthesis kit (C-02; SuperArray Bioscience, Madrid, Spain) in accordance with the manufacturer's instructions and including a genomic DNA elimination step and external RNA controls. After reverse transcription, QPCR was carried out using prevalidated primer sets (SuperArray Bioscience) for mRNAs encoding MAOA (PPR46359A), COMT (PPR06789A), AD (PPPR43520B), TH (PPR45220F), TRH (PPR48244A), DBH (PPR52652A), and ACTB (PPM02945B). ACTB was used as an internal control for normalization. Reactions were run on a CFX96 using Real-Time SYBR Green PCR master mix PA-012 (SuperArray Bioscience). The thermocycler parameters were 95°C for 10 minutes, followed by 40 cycles of 95°C for 15 seconds and 72°C for 30 seconds. Relative changes in gene expression were calculated using the Ct (cycle threshold) method. The expression data are presented as actual change multiples²³.

Data analysis

Statistical analysis of data was performed using a Statgraphics software, version Plus 4.1 for windows. Values are expressed as mean ± S.E.M. obtained from 12 animals, six males and six females, in each group (control and treated groups). For values combined for males and females, a two-way ANOVA with treatment × sex interaction was the initial test used. Where a significant treatment × sex interaction was detected, a separate Student's *t* test was carried out for each sex. The results were considered significant at *P*<0.05. Results significantly different from controls are also presented as change from control (%).

Results

Maternal and offspring body weight, physical and general activity development were unaffected by the exposure of dams to chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Estradiol and testosterone quantification

Oral treatment with chlordimeform to dams during the gestation period from day 6 to day 21 and during lactation from day 1 to day 10 affected the content of T and E2 in the hippocampus region of offspring rats at the age of 11 days. The content of T (ng/g tissue) in the region of hippocampus in the control group and treated group is presented in **table I**. The content of E2 (ng/g tissue) in the region of the hippocampus of the control group and the treated group is presented in **table II**. The results expressed in **tables I** and **II** show that in 11 days old rats treated during gestation days 6-21 and during lactation days 1-10 through their mothers, a statistically significant loss of T content and a significant increase in E2 content in the hippocampus compared to control animals was produced. A sex interaction with treatment in the content of T and E2 was observed (**Figure 2**). In hippocampus, the increase observed of E2 content was 39,08%

($P < 0,001$) and 68,13% ($P < 0,001$) in males and females, respectively, and the loss in the content of T was 16,97% ($P < 0,001$) and 22,97% ($P < 0,001$) in males and females, respectively (**Figure 2**).

Real-time PCR analysis

Oral treatment with chlordimeform to dams during the gestation period from day 6 to day 21 and during lactation from day 1 to day 10 affected the COMT, AD, TH and TRH gene expression of offspring rats at the age of 60 days. In 60 days old rats treated during gestation days 6-21 and during lactation days 1 to 10 an increase in the expression of COMT [67,39% ($P < 0,001$) and 45,71% ($P < 0,001$)], AD [24,62% ($P < 0,01$) and 39,54% ($P < 0,001$)] and TRH [52,72% ($P < 0,001$) and 26,75% ($P < 0,01$)] enzymes and a decrease in TH [63,45% ($P < 0,001$) and 26,35% ($P < 0,01$)] enzyme in males and females, respectively, in hippocampus with respect to control animals was observed. No effect on gene expression of MAO, and BDH enzymes was observed (**Figure 3**). A sex difference in COMT, AD, TH and TRH gene expression was observed, being higher the expression of COMT [58,83% ($P < 0,001$)], AD [46,74% ($P < 0,001$)], TH [43,65% ($P < 0,001$)] and TRH [37,85% ($P < 0,001$)] enzymes in female than in male rats (**Figure 4**).

Table I: Tissue T (pg/ml) content determined in striatum from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Hippocampus				
Animal	Control group Males	Treated group Males	Control group Females	Treated group Females
1	301,43	253,57	305,87	232,65
2	296,87	256,18	298,76	231,67
3	309,65	254,84	296,16	226,86
4	295,96	248,76	302,87	229,76
5	310,65	247,87	294,76	228,87
6	304,74	249,36	301,76	236,81
Mean ± SEM	303,22±2,55***	251,76±1,44*** (-16,97%)	300,03±1,73***	231,10±1,41*** (-22,97)

Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females). Statistical significance is reported for the *** $P < 0,001$ levels compared with the control group.

Table II: Tissue E2 (pg/ml) content determined in striatum from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Frontal Cortex				
Animal	Control group Males	Treated group Males	Control group Females	Treated group Females
1	83,40	132,34	75,67	124,76
2	93,43	125,45	83,31	128,74
3	101,34	136,26	77,51	135,82
4	92,61	129,71	81,75	132,87
5	103,41	132,45	73,93	137,75
6	96,45	137,43	78,54	131,78
Mean ± SEM	95,10±2,92***	132,27±1,79*** (39,08%)	78,45±1,46***	131,9±1,93*** (68,13%)

Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females). Statistical significance is reported for the *** $P < 0,001$ levels compared with the control group.

Discussion

Chemical exposure of dams during pregnancy or lactation could induce developmental neurotoxic effects that include alterations in behaviour, neurohistology, neurochemistry and/or gross dysmorphology of CNS, which are manifest in the adulthood. Previous studies described that formamidines induce permanent alteration in developing monoamine neurotransmitter systems in a sex- and region- dependent way¹⁻³. Specifically, chlordimeform has been reported to induce an alteration of 5-HT, DA and NE neurotransmitters and their metabolites in a sex-dependent way in only the regions of frontal cortex, striatum and hippocampus^{2,3}. The mechanism by which these permanent effects on monoaminergic systems take place is not completely understood, but monoamine neurotransmitters regulate brain development prior to assuming their roles as transmitters in the mature brain²⁴⁻²⁶, thus any circumstance that affects these neurotransmitters in the developing brain can alter the final structure and function of that brain. Since the endogenous levels of 5-HT, DA and NE are highly regulated by MAO, any change in this enzyme can profoundly affect the developing brain. In this regard, it has been reported that gestational exposure to MAO inhibitors clorgyline and deprenyl produces in offspring at 30 days of age, a significant reduction of serotonergic innervation particularly in the frontal cortex²⁷, but not in the dopaminergic and noradrenergic

innervation, which suggests that besides MAO inhibition other mechanism should be implicated in the alteration observed. However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor²⁸⁻³⁰, but presents similar permanent regional and sexual dependent effects than amitraz, which is a potent MAO inhibitor⁹. These data suggest that MAO inhibition could not produce the alterations in monoaminergic neurotransmitters systems observed, confirming that other mechanisms are involved.

Otherwise, steroids play a role in the development of catecholamine systems³¹⁻³⁴, and play a critical role in mammalian brain developmental of both genders³⁵. The present study shows that prenatal and postnatal exposure to chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation) was not able to induce maternal toxicity, since during pregnancy maternal weight gain of treated rats was not modified. However, chlordimeform administered during pregnancy and lactation leads to a decrease in T levels and an increase in E2 levels at PN11, which is the critical period of time when sexual differentiation takes place, in male and female rats' brain. This treatment produced also a permanent reduction of the TH gene expression and a permanent induction of COMT, BDH and TRH gene expression, which catalyse the synthesis and metabolism of monoaminergic neurotransmitters, at 60 days of age in male and female rats' hippocampus. Previously, chlordimeform has

Figure 2: Tissue T and E2 (pg/ml) content determined in striatum from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

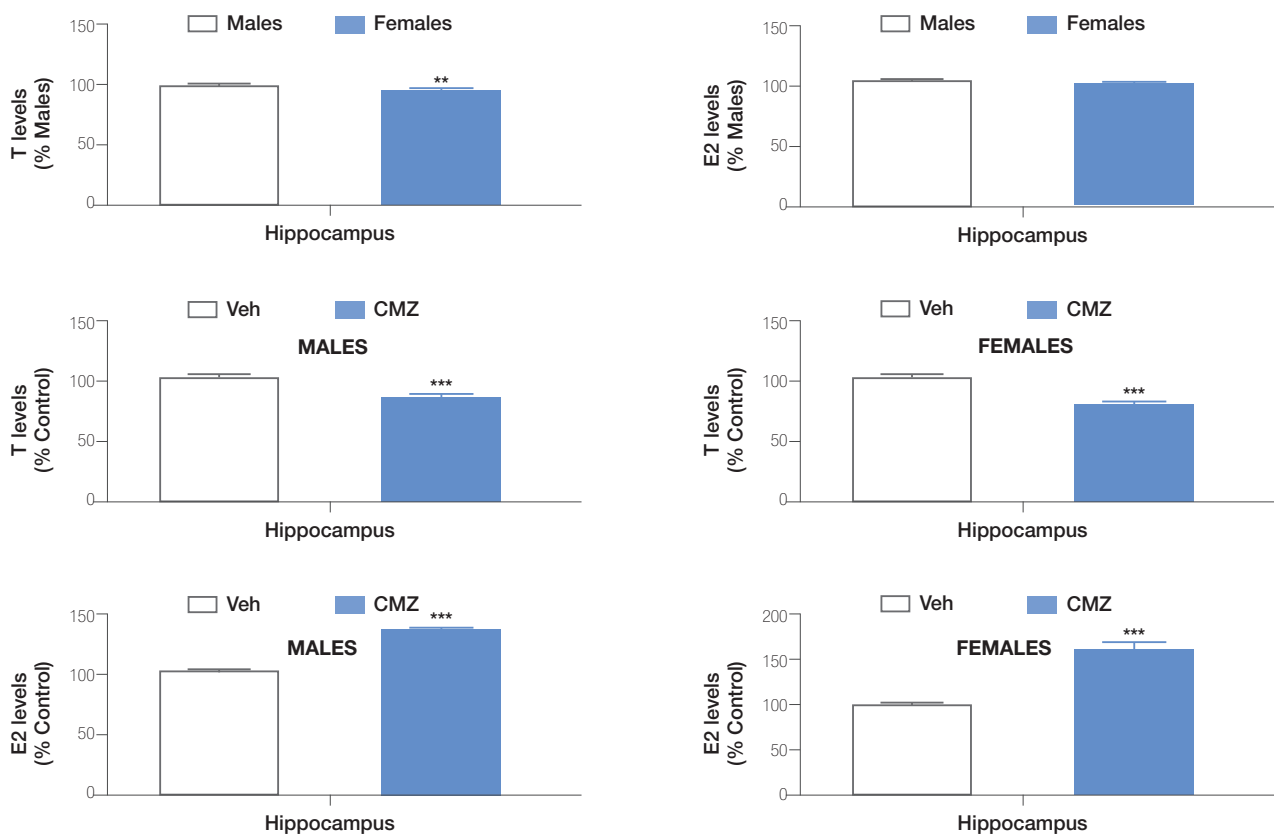
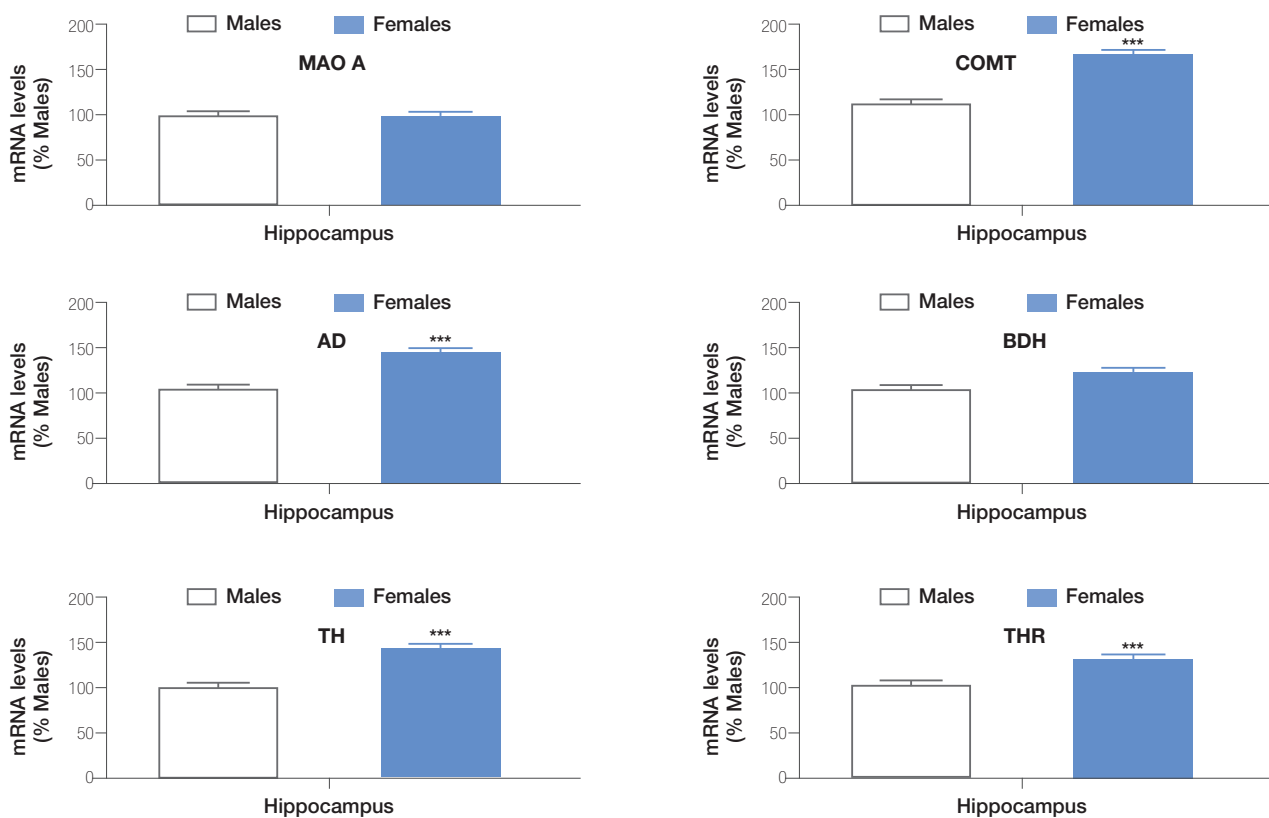


Figure 3: Sex difference results from real-time PCR targeting MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH genes after chlordimeform treatment in male and female rats. MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH gene expression was compared to male rats results. Each bar represents mean \pm SD of 6 samples. Levels were measured using QPCR. ACTB was used as an internal control. *** $p \leq 0.001$, significantly different from males.



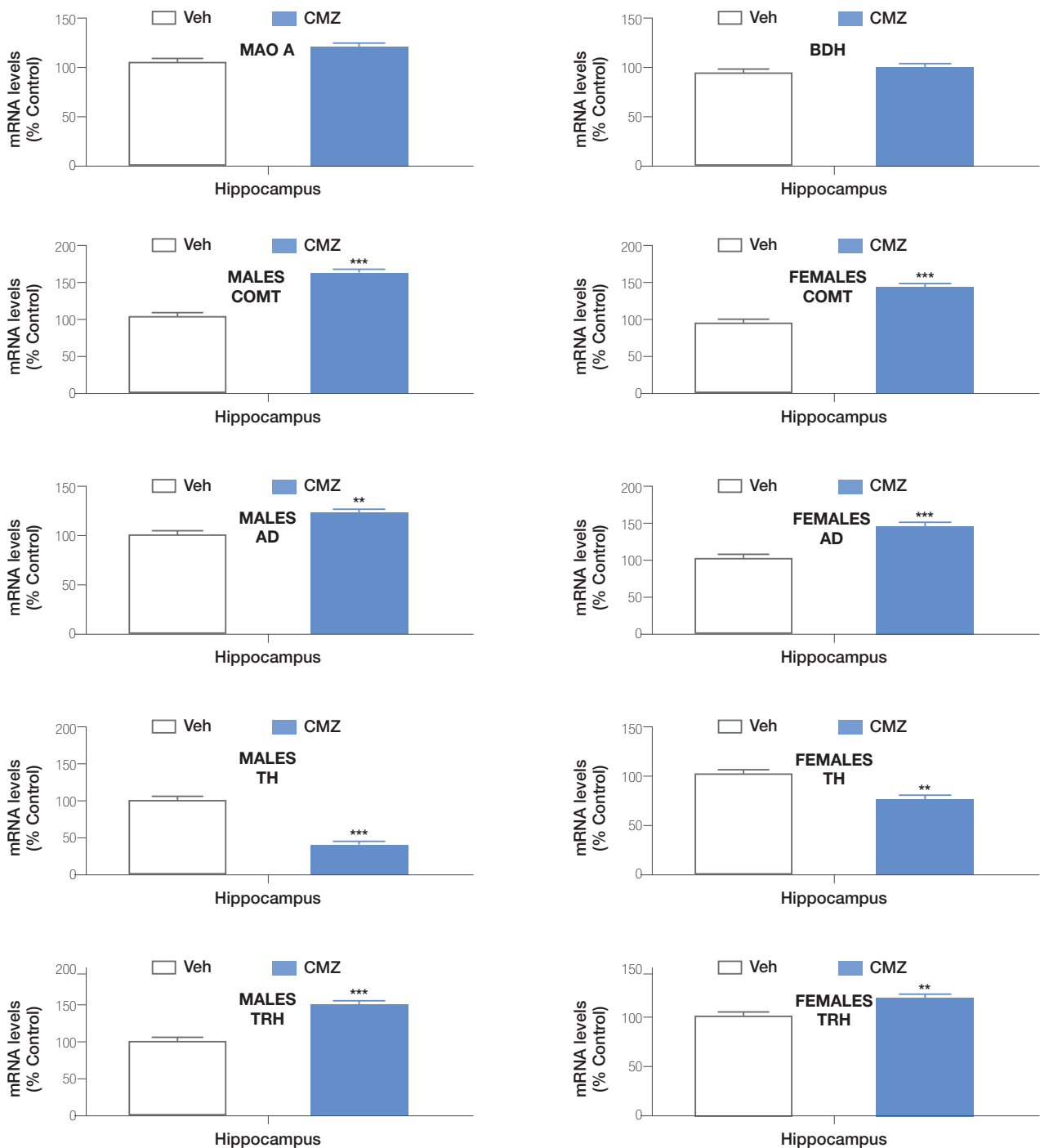
been reported to decrease T and E2 levels at PN11 in frontal cortex²⁰ and striatum²¹ and to decrease TH and TRH gene expression in frontal cortex²⁰ and COMT, BDH, TH y TRH in striatum²¹ at PN60, which support the effect observed. The sex and region differences in the enzymes altered in this region correspond with the alteration observed on the monoaminergic neurotransmitters in this region, which could explain the effect observed.

Sex hormones' effect on monoaminergic and indolaminergic neurotransmitters in CNS includes synthesis, vesicular and/or synaptic release and metabolism regulation³⁷. The sex hormones provenance in the brain, could be from gonads or from endogenous synthesis, as previously described, whose contribution to the final effect depends on the region and sex steroid hormone³⁷⁻⁴⁰. Estradiol alters the levels of enzymes that synthesize DA, NE and 5HT, as well as those that degrade these neurotransmitters^{12,14,16,41-42}. E2 elevated mRNA levels of TH, the first and major rate limiting enzyme in catecholamine biosynthesis⁴² and enhanced TRH mRNA expression¹². In addition, T and DHT regulated the synthesis and metabolism of monoamines¹⁷. In this sense, T and DHT increased TH protein and COMT, MAO-A and MAO-B mRNAs¹⁵. In the same way, DHT decreased neurotransmitter turnover

of DOPAC/DA, MHPG/NE, and 5-HIAA/5-HT of gonadectomized animals¹³. These previous data support that the disruption in sex hormones observed, mediate the effects observed on these enzymes after chlordimeform treatment, and so, on the monoaminergic neurotransmitters. However, we cannot rule out that an alteration of monoaminergic neurotransmitters transporters, which have been shown to be regulated by estradiol⁴³⁻⁴⁶, might contribute to the effect observed.

Furthermore, other possible mechanisms that may contribute to the permanent alterations observed on monoaminergic neurotransmitters systems could be a direct action of chlordimeform on neuronal cell replication, differentiation, axonogenesis and synaptogenesis and functional development of neurotransmitter systems, effects that could result in behavioural alterations observed in previous studies after developmental exposure to chlordimeform⁴⁷. The loss of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic projections could also play an important role in the behavioural and motor alterations. In this regard, hippocampus participates in the regulation of learning and memory processes, among other actions⁴⁸⁻⁵¹, thus, it could be considered that these processes could be compromised by exposure during gestation and lactation to formamidines. Moreover,

Figure 4: Results from real-time PCR targeting MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH genes after chlordimeform treatment in male and female rats. MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH gene expression was compared to controls. Each bar represents mean \pm SD of 6 samples. Levels were measured using QPCR. ACTB was used as an internal control. *** $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$ significantly different from controls.



neural functions like affect, anxiety, mood, fear and cognitive function are modulated by estradiol, predominantly enhancing learning and memory, in addition to its well-documented role in reproduction⁵¹. Therefore, the neurotoxic effects observed by chlordimeform or amitraz exposure such as behavioral effects as hyperreactivity to external stimuli, aggressiveness, and motor incoordination, among others^{47,53}, could be mediated by the alteration observed

in these neurotransmitters. Neurofunctional disorders such as schizophrenia, aggressive behaviour, autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder has been associated with imbalance in dopamine and other neurotransmitters in the developing brain⁵⁴⁻⁵⁹, so these alterations could also lead to development of some of these neurological disorders after formamidines exposure. Further studies are needed to test whether these other mech-

anisms described could be involved in the effects observed and to confirm that alteration of these neurotransmitter systems is the cause of some of these dysfunctions.

DA, 5-HT and NE systems alterations observed after chlordimeform exposure in the frontal cortex and striatum were similar between them^{2,3}, but not in the hippocampus³. Moreover, the testosterone and estradiol hormone levels disruption produced after chlordimeform exposure in the frontal cortex striatum was also similar except in the hippocampus, as well as the effect on monoaminergic neurotransmitters regulating enzymes gene expression. These results suggests that the mechanisms through which monoaminergic neurotransmitters systems are altered in the brain regions affected after chlordimeform exposure is produced by the alteration in the expression of these enzymes, mediated through sex hormones disruption. The differences observed could be explained through the differences showed in the T and E2 disruption and in the expression of the enzymes that regulate the synthesis and metabolism of these neurotransmitters. In addition, the effects observed on DA, 5-HT and NE systems after amitraz exposures were also the same as those observed after chlordimeform exposure¹, suggesting that these mechanisms are the same in chlordimeform and amitraz in particular, and in formamidines in general. Further studies are needed to confirm whether this mechanism and others, probably involved in these effects, are the same in all brain regions studied and for all formamidines.

Conclusions

To summarize, our results suggest that the mechanism by which the alterations in the development of the monoaminergic neurotransmitter systems in hippocampus is mediated through disruption of estradiol and testosterone levels, which produced a permanent alteration of the expression of some of the enzymes that synthesize and metabolize these monoaminergic neurotransmitters. Further studies are needed to check if other hormones are also involved in these effects and to determine whether they act directly on expression of the affected enzymes or inducing other genes that can regulate their expression. Otherwise, it should be determined whether there

is a reduction in innervation in the regions affected that could also contribute to the effect observed. Moreover, it should be determined if all formamidines work in the same way and if these mechanisms are the same in all formamidines and in all of the brain regions affected by them. Due to the fact that monoaminergic neurotransmitters dysfunctions are related with appetite, affective, neurological and psychiatric disorders, behavioral studies of formamidines are also needed to clarify the outcomes of long-term alterations in these monoaminergic neurotransmitters systems. Right now, new formamide molecules with therapeutic application are being developed. Until now, the risk assessment of the family of these compounds has been taken from the standpoint of carcinogenesis. Keeping in mind these results and our previous ones, it might be appropriate to reconsider the risk assessment of the members of this family based not only on their possible carcinogenic effects, but also in the neurotoxic effects during development mediated by endocrine disruption. The showed results are of great importance because they could lead to a better understanding of the mechanisms which are in charge of producing the neurotoxic alterations and should be incorporated into the risk assessment of pesticides formamidines group.

Compliance with ethical standards

All experiments were performed in accordance with European Union guidelines (2003/65/CE) and Spanish regulations (BOE 67/8509-12, 1988) regarding the use of laboratory animals.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank Margarita Lobo, Professor of Toxicology from the Universidad Complutense de Madrid for her counseling during the preparation of the present work.

References

1. Del Pino J, Martínez MA, Castellano VJ, Ramos E, Martínez-larrañaga MR, Anadón A. Effects of prenatal and postnatal exposure to amitraz on norepinephrine, serotonin and dopamine levels in brain regions of male and female rats. *Toxicology*. 2011; 287(1-3):145-52.
2. García JM, Alias P, Frejo MT, Anadon MJ, Capo MA, Del Pino J. Effects of prenatal and postnatal exposure to chlordimeform on serotonin levels in brain regions of adult's male and female rats. *Medicina Balear*. 2015; 30(1): 21-6
3. García JM, Frejo MT, Anadon MJ, Capo MA, Del Pino J. Permanent sexual and regional noradrenergic and dopaminergic systems impairment after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform. 2015; 30(3): 12-8.
4. Buznikov GA, Shmukler YB, Lauder JM. From oocyte to neuron: do neurotransmitters function in the same way throughout development. *Cell. Mol. Neurobiol*. 1996; 16(5): 533-59.
5. Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci*. 1997; 20(6):269-74.
6. Nicotra A, Schatten G. Propranolol, a beta-adrenergic receptor blocker, affects microfilament organization, but not microtubules, during the first division in sea urchin eggs. *Cell Motil. Cytoskeleton*. 1990; 16(3):182-9.
7. Nicotra A, Senatori O. Some characteristics of mitochondrial monoamine oxidase activity in eggs of carp (*Cyprinus carpio*) and rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Comp. Biochem. Physiol*. 1989; C92(2):401-404.
8. Lakshmana M, Raju TR. Endosulfan induces small but significant changes in the levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the developing rat brain and deficits in the operant learning performance. *Toxicology*. 1994; 91(2):139-50.
9. Aziz SA, Knowles CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. *Nature*. 1973; 242:417-8.
10. Bailey BA, Martin RJ, Downer RGH. Monoamine oxidase inhibition and brain catecholamine levels in the rat following treatment with chlordimeform. *Pest Biochem Physiol*. 1982; 17:293-300.
11. De Souza Silva MA, Mattem C, Topic B, Buddenberg TE, Huston JP. Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; 19 (1): 53-63.
12. Donner N, Handa RJ. Estrogen receptor-beta regulates the expression of tryptophan hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neuroscience*. 2009; 163: 705-18.
13. Handa RJ, Hejna GM, Lorens SA. Androgen inhibits neurotransmitter turnover in the medial prefrontal cortex of the rat following exposure to a novel environment. *Brain Res*. 1997; 751 (1): 131-8.
14. Luine VN, Rhodes JC. Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. *Neuroendocrinology*. 1983; 36: 235-41.
15. Purves-Tyson TD, Handelsman DJ, Double KL, Owens SJ, Bustamante S, Weickert CS. Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra. *BMC Neurosci*. 2012; 3: 95.
16. Scardapane L, Cardinali DP. Effect of estradiol and testosterone on catecholmethyl transferase activity of rat superior cervical ganglion, pineal gland, anterior hypophysis and hypothalamus. *J Neurotrans*. 1977; 40: 81-6.
17. Thiblin I, Finn A, Ross SB, Stenfors C. Increased dopaminergic and 5-hydroxytryptaminergic activities in male rat brain following long-term treatment with anabolic androgenic steroids. *Br J Pharmacol*. 1999; 126 (6): 1301-6.
18. Lubbers LS, Zafian PT, Gautreaux C, Gordon M, Alves SE, Correa L, Lorrain DS, Hickey GJ, Luine V. Estrogen receptor (ER) subtype agonists alter monoamine levels in the female rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122 (5): 310-7.
19. Stoker TE, Goldman JM, Cooper RL, McElroy WK. Influence of chlordimeform on alpha-adrenergic receptor-associated mechanisms of hormonal regulation in the rat: pituitary and adrenocortical secretion. *Toxicology*. 1991; 69:257-68.
20. García JM, Moyano P, Frejo MT, Anadón MJ, Capó MA, Gómez G, Del Pino J. Effects of sex hormones disruption, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, on monoaminergic neurotransmitters systems in female and male rat's prefrontal cortex. *Medicina Balear* 2016; 31(3): 8-11.
21. Moyano P, García JM, Frejo MT, Anadón MJ, Capó MA, Flores A, Pelayo A, Sola E, Del Pino J. Striatal alteration of monoaminergic neurotransmitters systems in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through testosterone and estradiol disruption. *Medicina Balear* 2017; 32(2): 13-22.
22. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. The disposition of [³H] norepinephrine, [³H] dopamine and [³H]DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem*. 1966; 13:655-69.
23. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001; 25: 402-8.
24. Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharm. Rev*. 1992; 43:553-61.
25. Di Pino G, Moessner R, Lesch KP, Lauder JM, Persico AM. Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission. *Curr. Neuropharmacol*. 2004; 2:403-17.
26. Ansorge MS, Morelli E, Gingrich JA. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviours in mice. *J. Neurosci*. 2008; 28(1):199-207.
27. Whitaker-Azmitia PM, Zhang X, Clarke C. Effects of gestational exposure to monoamine oxidase inhibitors in rats: preliminary behavioral and neurochemical studies. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 11(2):125-32.
28. Neumann R, Voss G. MAO inhibition, an unlikely mode of action for chlordimeform. *Experientia*. 1977; 33: 23-4.
29. Robinson CP, Smith PW. Lack of involvement of monoamine oxidase inhibition in the lethality of acute poisoning by chlordimeform. *J Toxicol Environ Health*. 1977; 3(3): 565-8.
30. Hollingworth RM. Chemistry, biological activity, and uses of formamidine pesticides. *Environ Health Perspect*. 1976; 14: 57-69.

31. Stewart J, Rajabi H. Estradiol derived from testosterone in prenatal life affects the development of catecholamine systems in the frontal cortex in the male rat. *Brain Res.* 1994; 646(1):157-60.
32. Leret ML, Rua C, Garcia-Montojo M, Lecumberri M, González JC. Influence of metyrapone treatment during pregnancy on the development and maturation of brain monoaminergic systems in the rat. *Acta Physiol (Oxf).* 2009; 197(4):333-40.
33. Muneoka K, Kuwagata M, Ogawa T, Shioda S. Sex-specific effects of early neonatal progesterone treatment on dopamine and serotonin metabolism in rat striatum and frontal cortex. *Life Sci.* 2010; 87(23-26):738-42.
34. Pappas SS, Tieman CT, Behrouz B, Jordan CL, Breedlove SM, Goudreau JL, Lookingland KJ. Neonatal androgen-dependent sex differences in lumbar spinal cord dopamine concentrations and the number of A11 diencephalospinal dopamine neurons. *J Comp. Neurol.* 2010; 518(13): 2.423-36.
35. Konkle ATM, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Neuroendocrinology.* 2011; 152(1): 223-35.
36. Meyers B, D'Agostino A, Walker J, Kritzer MF. Gonadectomy and hormone replacement exert region- and enzyme isoform-specific effects on monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase activity in prefrontal cortex and neostriatum of adult male rats. *Neuroscience.* 2010; 165(3): 850-62
37. Hojo Y, Higo S, Ishii H, Oishi Y, Mukai H, Murakami G, Kominaami T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology.* 2009; 150(11): 5.106-12.
38. Robel P, Bourreau E, Corpéchet C, Dang DC, Halberg F, Clarke C, Haug M, Schlegel ML, Synguelakis M, Vourch C. Neuro-steroids: 3 beta-hydroxy-delta 5-derivatives in rat and monkey brain. *J Steroid Bioche.* 1987; 27(4-6): 649-55.
39. Zwain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology.* 1999; 140(2):880-7.
40. Zwain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology.* 1999; 140(8): 3.843-52.
41. Luine VN, Khylichevskaya RI, McEwen BS. Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res.* 1973; 86: 293-306.
42. Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus. *Neuroendocrinology.* 2002; 75: 193-200.
43. Meyers B, Kritzer MF. In vitro binding assays using (3)H nisoxetine and (3)H WIN 35,428 reveal selective effects of gonadectomy and hormone replacement in adult male rats on norepinephrine but not dopamine transporter sites in the cerebral cortex. *Neuroscience.* 2009; 159(1): 271-82.
44. Rivera HM, Oberbeck DR, Kwon B, Hought TA, Eckel LA. Estradiol increases Pet-1 and serotonin transporter mRNA in the midbrain raphe nuclei of ovariectomized rats. *Brain Res.* 2009; 1259: 51-8.
45. Yu PL, Wu CI, Lee TS, Pan WH, Wang PS, Wang SW. Attenuation of estradiol on the reduction of striatal dopamine by amphetamine in ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 2009; 108(6): 1.318-24.
46. Le Saux M, Di Paolo T. Influence of oestrogenic compounds on monoamine transporters in rat striatum. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18(1): 25-32.
47. Olson KL, Boush GM, Matsumura F. Behavioral effects of perinatal exposure of chlordimeform in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1978; 20(6):760-8.
48. Tewari A, Jog R, Jog MS. The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control. *Front Syst Neurosci.* 2016;10:17.
49. González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res.* 2008; 172:603-23.
50. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull.* 2013; 36(9):1.396-400.
51. Dunnet SB, Meldrum A, Muir JL. Frontal-striatal disconnection disrupts cognitive performance of the frontal-type in the rat. *Neuroscience.* 2005; 135:1.055-65.
52. Jacome LF, Gautreaux C, Inagaki T, Mohan G, Alves S, Lubbers LS, Luine V. Estradiol and ER β agonists enhance recognition memory, and DPN, an ER β agonist, alters brain monoamines. *Neurobiol Learn Mem.* 2010; 94(4): 488-498.
53. Florio JC, Sakate M, Palemo-Neto J. Effects of amitraz on motor function. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 73: 109-14.
54. Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist.* 2003; 9: 496-507.
55. Martineau J, Barthelemy C, Jouve J, Muh JP, Lelord G. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects. *Dev. Med. Child Neurol.* 1992; 34: 593-603.
56. Robinson PD, Schutz CK, Macciardi F, White BN, Holden JJ. Genetically determined low maternal serum dopamine beta-hydroxylase levels and the etiology of autism spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100; 30-6.
57. Volkmar FR. Pharmacological interventions in autism: theoretical and practical issues. *J. Clin. Child Psychol.* 2001; 30: 80-7.
58. Insel TR, Zohar J, Benkelf ATC, Murphy DL. Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 600:574-85.
59. Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5(1):9-17.

REVISIÓ

El desenvolupament de l'androgen-independència en el Càncer de Pròstata. Una estratègia "darwiniana" a nivell molecular. (Estat del art).

The development of androgen-independent Prostate Cancer. An a "darwinian" molecular strategy. (State of art).

Antoni Gelabert Mas

Catedràtic d'Urologia de la UAB. Cap de Servei Emèrit d'Urologia i Trasplantament Renal. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia

Antoni Gelabert Mas
agelabert@parcdesalutmar.cat

Recibido: 8 – VIII – 2017

Aceptado: 30 – VIII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.41

Resum

A part de càncer de pell, càncer de pròstata és la forma més comuna de càncer en homes adults i la segona en mortalitat càncer específica en homes als Estats Units. El tractament inicial és generalment prostatectomia o radiació per eliminar o destruir les cèl·lules canceroses que encara estan confinades dins de la càpsula de la pròstata. Els càncers de pròstata i de pròstata en l'etapa primerenca depenen dels andrògens per el creixement i la supervivència i la teràpia d'ablació d'andrògens fa que remetin. L'ablació d'andrògens el pilar de la teràpia per càncer de pròstata progressiu, provoca la regressió dels tumors androgen-dependents tal i com es documenta pel treball de Huggins fa més de 30 anys. Els càncers que no es curen per la cirurgia eventualment es converteixen en andrògens independents, el que fa la teràpia anti-andrògena ineficaç. Però com sorgeix la independència d'andrògens? Preveiem que la comprensió de la vies metabòliques i moleculars proporcionen idees per entendre el mecanisme de acció dels andrògens i els esquemes mitjançant els quals les cèl·lules canceroses subverteixen control del creixement normal i la fuga cap a la no resposta hormonal i preparen el camí a teràpies eficaces per a aquests, en l'actualitat, intractables. Actualment coneixem alguns camins pels quals la AIPC pot desenvolupar-se. La comprensió de les vies que condueixen a AIPC és el primer pas cap al desenvolupament de teràpies eficaces per aquesta forma letal de càncer de pròstata.

Palabras clave: Càncer de Pròstata, Hormonoteràpia, Hormona-independència

Abstract

Apart from skin cancer, prostate cancer is the most common form of cancer in men and the second leading cause of cancer deaths in men in the United States. Initial treatment is usually prostatectomy or radiation to remove or destroy the cancerous cells that are still confined within the prostate capsule. However, many patients are not cured by this therapy and their cancer recurs, or they are diagnosed after the cancer has spread. Tumour growth is initially androgen dependent. Androgen ablation, the mainstay of therapy for progressive prostate cancer, causes regression of androgen-dependent tumours, as documented by the work of Huggins over 30 years ago. However, many men eventually fail this therapy and die of recurrent androgen-independent prostate cancer (AIPC). AIPC is a lethal form of prostate cancer that progresses and metastasizes. At present, there is no effective therapy for it. There are several pathways by which AIPC can develop. These pathways provide insights into the mechanism of androgen action and schemes by which cancer cells subvert normal growth control and escape attempts to treat the cancer. Understanding the pathways that lead to AIPC is the first step towards developing therapies for this lethal form of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, Hormonotherapy, Hormon-refractory

Introducció històrica

Els coneixements sobre la influència dels andrògens en el desenvolupament embrionari de la glàndula prostàtica, que es desenvolupa en paral·lel al de les glàndules testiculars segons va demostrar Gil Vernet, S. durant la tercera dècada del segle passat, foren les bases sobre les que l'uròleg nord-americà Huggins, Ch.B. experimentà en el tractament del Ca. de Pròstata avançat mitjançant la privació androgènica practicant la Orquidectomia radical l'any 1941. Va obtenir per primera vegada la regressió d'un Tumor Maligne sòlid, aquestes estudis var permetre que el seu equip fos reconegut amb el premi Nobel de Medicina l'any 1966. Des de llavors, l'ablació d'andrògens ha estat i és encara la principal intervenció terapèutica per al tractament de Càncer de Pròstata sensible a les hormones, ja que al inici tots ho son. Malgrat aquella esperança de la regressió tumoral que va aixecar el treball de Huggins assistim malauradament a una evolució lenta però inexorable de tots els Ca. de Pròstata cap a convertir-se en independents dels andrògens, què és quan progressen i fan metàstasi.

Com es fa aquesta evolució d'unes cèl·lules cap a la hormona-independència?

L'estudi de les distintes vies per assolir la independència androgènica de les cèl·lules del Càncer de Pròstata és un coneixement que no únicament fascina al uròlegs, oncòlegs i endocrinòlegs, sinó a tot aquell que s'interessa per la biologia fonamental; així ho valorava un editorial de la revista Nature Reviews.

Actualment coneixem alguns dels canvis moleculars i genètics que experimenten les cèl·lules tumorals adaptant-se al medi per sobreviure i transformar-se en una cèl·lula totalment distinta en el seu metabolisme, es a dir, deixa de ser pròpiament cèl·lula prostàtica per esdevenir una altre tipus de cèl·lula, aquest és el motiu que justifica el subtítol d'aquesta comunicació; els esdeveniments moleculars se succeeixen com una estratègia "darwiniana" per a la supervivència: adaptació a un nou ecosistema metabòlic. Repassarem breument el mecanisme funcional dels andrògens per entendre el motiu central de la comunicació.

La referència és l'Eix Hipotàlem-Hipofisiari-Testicle-Pròstata per situar el problema. Els neurotransmissors alliberadors de gonadotropines (GnRH) que es generen en el Hipotàlem estimulen la producció de gonadotropines a la glàndula Hipòfisi, les que produeixen la LH que a la vegada a nivell testicular (cèl·lules de Leydig) produeix la Testosterona. Aquesta en l'home regula la producció de gonadotropines a nivell hipofisiari per retroalimentació (*feed-back*); i a la dona aquest mecanisme el regulen els estrògens. La testosterona –el principal androgen circulant– és secretada principalment pels testicles, però també una molt petita quantitat per conversió perifèrica dels esteroides adrenals. Circula a la sang en la major part

unida a l'albumina, la sex-globulina fixadora d'hormones (SHBG), i una petita fracció circula dissolta lliurement en el sèrum. La testosterona entra a les cèl·lules de la pròstata, per acció de l'enzim 5 α -reductasa, de la que existeixen varis polímers, que sabem que juguen un paper important en aquesta evolució cap a la hormona independència. El 90% de la testosterona circulant es converteix en dihidrotestosterona (DHT) intra-citoplasmàtica, la que té cinc vegades més afinitat d'unió pel receptor d'andrògens (RA) que la testosterona. En estat basal, el RA està enllaçat a proteïnes de xoc tèrmic en una conformació que impedeix la unió a l'ADN, però quan s'uneix amb la DHT es produeix un canvi estructural en el RA: primer es produeix la dissociació de les proteïnes de xoc tèrmic de baixa energia, amb les que està unit i que el mantenen no funcionant, i posteriorment es produeix la fosforilació del receptor, en part intervinguda per la proteïna cinasa A7. El canvi estructural induït pel lligand androgènic posteriorment facilita la dimerització del RA que és quan adquireix una estructura amb un domini especial per a la unió a l'ADN, els dits de zinc, mitjançant els que s'uneix al gen receptor androgènic, en la regió mitjana. El RA dimeritzat i unit al ADN activa i estimula o inhibeix el gen diana de transcripció de la síntesi proteica, els co-reguladors, els co-activadors i co-repressors. El gen diana del RA ha estat identificat mitjançant la tecnologia dels microarrays d'ADN, i situat a la zona sub-centromèrica del cromosoma X.

Sabem que el Ca. de Pròstata depèn de l'estimulació androgènica per al creixement i supervivència, es a dir que el creixement volumètric del Ca. de Pròstata depèn de la proporció entre les cèl·lules en proliferació i de les que moren (apoptosi) essent els andrògens el principal regulador d'aquesta relació.

La privació d'andrògens provoca la regressió del càncer, ja que sense andrògens, la taxa de proliferació de les cèl·lules és menor i la taxa de mort cel·lular s'incrementa, per tant caldria esperar l'extinció d'aquestes cèl·lules, però això no succeeix i el motiu es perquè s'adapten metabòlicament al medi canviant per sobreviure (concepte darwinianà). Analitzant aquest mecanismes moleculars ens permetrà entendre perquè la privació androgènica en si mateixa no cura el Ca. de Pròstata.

Quina és la realitat terapèutica hormonal actual?

Conceptualment, el tractament del Ca. de Pròstata hormona-sensible ha canviat molt poc en els darrers 50 anys. Seguim eliminant els andrògens del sistema circulatori, i per tant impeding l'arribada als teixits diana com la glàndula prostàtica. Hi ha hagut canvis, això si, però tècnics: disposam de més maneres de fer el mateix.

La Monoteràpia era fins fa unes dues dècades pràcticament el tractament standard, i quasi podríem dir que l'únic. Després s'introduí el Màxim Bloqueig Androgènic (MBA), però encara no s'ha demostrat que perllongui la supervivència càncer-específica *versus* la Monoteràpia,

si be podria ser útil en pacients seleccionats. Encara s'estan fent estudis sobre aquesta qüestió. Posteriorment s'introduïren els Antiandrògens de síntesi. També hi han tingut un paper terapèutic, si be de poca intensitat, els bloquejants dels enzims 5-alfa-redutasa, però tenen una activitat feble i per aquest motiu no s'han emprat de manera aïllada, com a monoteràpia. La darrera modalitat terapèutica és la supressió androgènica intermitent, que sembla que pot retardar la transició de les cèl·lules del Ca. de Pròstata a independents d'andrògens, que finalment s'acaba desenvolupant en tots els casos.

Com es desencadena la independència dels d'andrògens (IA)?

La comprensió de les vies que condueixen a la IA és el primer pas cap al desenvolupament de noves teràpies per aquesta forma letal de Ca. de Pròstata que fins ara mateix no eren tractables.

Aquestes vies proporcionen informació sobre els mecanismes pels quals les cèl·lules canceroses subverteixen el control del creixement normal i els intents fallats per tractar el càncer de pròstata avançat.

Un concepte ben acceptat és que les cèl·lules tenen mecanismes potents que en situació de normalitat preserven el genoma de possibles mutacions, i si es donen el reparen i el mantenen estable. Ara sabem però que la modificació genètica és un factor crucial per la progressió del tumor i el desenvolupament de la IA, es a dir, l'estructura genòmica ha de deixar de ser estable. Es contraposen dos mecanismes molt determinants.

Una pregunta que en aquests moments es pertinent tenguent en compte las darreres aportacions de la recerca més avançada: quan diagnosticam un Càncer de Pròstata avançat i que encara no ha estat tractat, aquest conté ja les mutacions que condueixen a la IA?

Hi ha discussió entre dues corrents totalment oposades i contradictòries. Un dels primers estudis conclouia que *...sense tractar, els tumors metastàtics contenen la major part d'alteracions cromosòmiques necessàries per a la recidiva que es produeixen durant la privació d'andrògens...*, el que indicaria que les mutacions podrien ser un esdeveniment primerenc però que serien independents de la pressió selectiva del bloqueig d'andrògens. No obstant això, d'altres estudis han trobat poques mutacions del RA en Ca. de Pròstata primaris en comparació amb Ca. de Pròstata metastàtics. Les mutacions de manera principal podrien ser una estratègia crucial. El que si sembla evident, i hi ha un cert consens, és que recents investigacions donen suport a la teoria que la teràpia d'ablació d'andrògens proporciona una pressió selectiva per seguir la via de senyalització.

Els avenços i els coneixements d'aquests mecanismes ha estat possible gràcies al desenvolupament de noves

tecnologies i noves metodologies experimentals recents. No podem oblidar que els coneixements científics van paral·lels a la metodologia i tecnologia disponibles com: FISH, Microarrays, selecció cel·lular amb làsers, entre d'altres.

Detallaré els cinc mecanismes més coneguts i demostrats, hi ha constància d'altres, però encara actualment son manco coneguts, pels quals la IA pot desenvolupar-se. Una altre dada important es que sabem que alguns d'aquests mecanismes també es donen en altres formes de càncer com el càncer de mama, el de ronyó i el de colon, i per tant cal suposar que aquests canvis son els que permeten adaptar-se millor als nous ambients biològics que també es creen quan son tractats, aquests altres tumors, mitjançant dianes moleculars.

Mecanisme 1

La via que s'ha anomenat de la hipersensibilitat hormonal.

Aquest mecanisme explica com un Ca. de Pròstata eludeix els efectes de la teràpia d'ablació d'andrògens per l'augment de la seva sensibilitat front nivells molt baixos d'andrògens. En aquesta situació no son, estrictament parlant, independents d'andrògens, però si que han disminuït el llindar d'estimulació del RA, i això ho aconseguix de diferents maneres:

a) Amplificació del RA. La cèl·lula augmenta el nombre de gens RA per amplificació, el que està regulat per factors de transcripció. Aproximadament el 30% dels tumors que s'han convertit en AI després de la teràpia d'ablació s'ha demostrat que tenen amplificat el gen RA, del que se'n resulta un augment de l'expressió, mentre que cap dels tumors primaris dels mateixos pacients abans de l'ablació d'andrògens el tenia amplificat. Aquests resultats indiquen que l'amplificació es probablement el resultat de la selecció clonal de cèl·lules, tot i els molt baixos nivells d'andrògens circulants. Curiosament, els pacients amb tumors que indueixen amplificació del RA sobreviuen més que els pacients amb tumors que son refractaris a la teràpia d'ablació, però que no tenen l'amplificació del gen RA. Tot i que els tumors amb amplificació del RA tenen augment del nombre total, el senyal per a proliferar continua requerint la presència d'andrògens. L'amplificació del gen RA que es detecta en els tumors que estan progressant simplement amb monoteràpia per ablació d'andrògens amb GnRH, actualment sabem que poden ser associats amb una resposta favorable al tractament a una segona línia d'ablació total d'andrògens afegint-hi anti-andrògens de síntesi. Aquesta troballa indica que almenys alguns tumors gen RA-amplificats conserven un alt grau de dependència d'andrògens residuals que romanen circulant de manera lliure en el sèrum després de la monoteràpia, aquesta via va ser clau per introduir la modificació del tractament clàssic de Monoteràpia implementant el MBA, actualment en us. De totes maneres com hem co-

mentat abans fins ara no sembla que la teràpia de MBA proporcioni avantatge de supervivència.

b) Augment de la sensibilitat RA. Un segon mecanisme va ser trobar que les cèl·lules tumorals eren hipersensibles a l'efecte de la DHT; la concentració de DHT necessària per a l'estimulació del creixement en aquests cèl·lules IA va ser quatre ordres de magnitud inferior a la requerida per a les cèl·lules dependents d'andrògens.

c) L'augment dels nivells d'andrògens. Un tercer mecanisme hipersensible per eludir la teràpia d'ablació d'andrògens és per augment de la producció local d'andrògens, és un mecanisme curiós que permet compensar la disminució severíssima de la testosterona circulant. Sembla que les cèl·lules de la pròstata podrien augmentar la taxa de conversió de testosterona a DHT per augment de l'activitat de totes les isoformes de la 5 α -reductasa això facilitaria la senyalització i activació del RA fins i tot amb nivells significativament molt baixos de testosterona circulant en sèrum. Aquest mecanisme explica perquè els tractaments amb inhibidors de la 5- α -reductasa tenen un efecte dèbil al no actuar sobre totes les isoformes.

Com s'ha identificat aquesta via? Després de la teràpia d'ablació d'andrògens, els nivells de testosterona circulants en sèrum disminueixen en un 95%, però la concentració de DHT en el teixit prostàtic es redueix en només el 60%. Es a dir, hi ha més taxa de conversió.

Com s'explica? Els estudis epidemiològics han demostrat que certs grups ètnics que tenen nivells més alts de l'activitat 5 α -reductasa tenen una major incidència de Càncer de Pròstata; es el cas dels homes d'ascendència africana comparat amb els caucàsics o els homes descendents asiàtics d'origen africà; els que tenen una particular alta taxa de càncer de pròstata, mostren una més alta incidència d'un determinat polimorfisme en el gen de la 5 α -reductasa. Aquest polimorfisme substitueix l'aminoàcid valina en el codó 89 per una leucina, i els resultats suposen una activitat significativament més gran dels enzims 5 α -reductasa (de totes les isoformes). En canvi els homes d'origen asiàtic tenen un risc més baix de Càncer de Pròstata, i s'ha demostrat que tenen una baixa incidència de aquest polimorfisme. A més de la predisposició genètica, també és possible que, per la selecció adaptativa, durant la teràpia, les cèl·lules tumorals adquireixen mutacions en el gen de la 5 α -reductasa o se seleccioni una major expressió de l'enzim.

Mecanisme 2

La via promiscua

Aquest mecanisme biològic consisteix en que el RA adquireix canvis genètics que condueixen a l'activació aberrant de l'activació de la senyalització d'andrògens. Aquests canvis són en general mutacions sense sentit (*missense*) en el gen del RA que disminueix l'especifici-

tat de la unió del lligant i permetre l'activació inadequada per diverses molècules no-andrògens: esteroides i antagonistes d'andrògens. Actualment la incidència de mutacions somàtiques del RA en les cèl·lules del Ca. de Pròstata no és encara totalment coneguda degut probablement a l'heterogeneïtat cel·lular dins dels tumors, o fins i tot s'ha atribuït a les diferències en la metodologia per a la detecció de mutacions. Els resultats recents, però, indiquen que hi ha un augment de la incidència de mutacions somàtiques en RA en mostres d'exemplars metastàtics, el que confirma dades conegudes anteriorment. La microdissecció de tumors i també per la tècnica de captura per làser probablement resoldrà aquesta controvèrsia, i aquest mètode haurà de ser considerat en tots els futurs estudis de mutacions en les mostres d'AR metastàtic. Sembla raonable que les mutacions amb guany de funció condueixen cap a una selecció avantatjosa, del creixement del tumor. En les cèl·lules amb aquestes mutacions del RA, el senyal s'activa modificant els lligands de similar estructura química o l'efecte de la unió amb lligands naturals amb que s'uneix per activar el receptor. Com a resultat, les cèl·lules malignes poden continuar proliferant i evitar l'apoptosi. Hormones esteroides, així com la *flutamida* (antagonista d'andrògens), poden activar el RA i estimular la proliferació. Fixem-nos en el contrast funcional que es crea. La seqüenciació del gen AR a partir de cèl·lules hormona-sensibles ha revelat una mutació (*missense*) en l'aminoàcid 877, que es troba en el lligand del domini d'unió. Aquesta mutació resulta de la substitució d'alanina per treonina en la posició 877. Estudis moleculars van mostrar que les hormones com ara els progestàgens, els estrògens i antiandrògens s'uneixen "il·lícitament" de manera promiscua a aquest RA mutant i actuen com agonistes. Durant la teràpia d'ablació d'andrògens, és probable que aquesta mutació se sotmeti a la selecció clonal, conferint un avantatge de creixement a les cèl·lules que tenen la mutació. Aquest mecanisme de receptor promiscu explica el fenomen observat clínicament de "síndrome de resistència a la *flutamida*", que coneixem amplament els uròlegs assistencials, en què els pacients mostren empitjorament clínic amb *flutamida*, veiem que va augmentat el PSA, però milloren quan la *flutamida* és suprimida. És probable fins i tot que els nivells fisiològics de cortisol i cortisona circulants siguin suficients per promoure el creixement del tumor en pacients amb aquesta doble mutació.

També diverses proteïnes actuen juntament amb receptors d'hormones esteroides com co-activadors i co-repressors de transcripció. La modulació d'aquestes proteïnes de co-regulació i la seva funció és un altre mecanisme pel qual avança el càncer de pròstata cap a la IA. Alguns autors creuen que els càncers de pròstata més recurrents sobre-expressen co-activadors, facilitant d'aquesta manera la transactivació del RA i la millora de les respostes als baixos nivells dels andrògens. Això re-

presentaria una combinació de la via hipersensibles i la via promíscua, i posen l'accent, i aquesta és una dada significativament important, en el fet que diversos mecanismes poden combinar-se i contribuir a la IA.

Mecanisme 3

La via "fora de la llei"

El RA és activat per lligands independents, els que s'anomenen com receptors "fora de la llei". No es coneixen les mutacions en el RA per adquirir aquest tipus d'activitat. Els lligands independents s'activen per *factores de creixement*.

a) Alguns factors de creixement, com ara: insulina-factor de creixement-1 (IGF-1), factor de creixement de queratinòcits (KGF) i factor de creixement epidèrmic (EGF), poden activar l'AR, creant un receptor proscrit, i per tant poden activar els gens diana del RA en absència d'andrògens. El IGF-1, és el més potent dels factors. Aquests factors de creixement són lligands receptors tirosina-quinases i inicien el complex de cascades de senyalització intracel·lular. Va ser una troballa intrigant el descobriment que aquests factors de creixement que poden activar el RA i tengué un gran impacte al posar en relleu la importància de les molècules tirosina quinases (més de 200 quinases, actuen com interruptors) en la senyalització del RA i en el càncer de pròstata (superfamília de més de 90 proteïnes).

El RA es converteix en un receptor fora de la llei pel mateix mecanisme interactuant amb el *HER-2/neu*. En conjunt, aquests resultats indiquen que l'activació de *HER-2/neu* és un mecanisme important per a la progressió de la malaltia refractària a les hormones. Això va portar a l'estratègia terapèutica de tractar d'evitar la formació de receptors fora de la llei mitjançant el bloqueig del receptor *HER-2/neu* amb Trastuzumab (Herceptin©) –un anticòs monoclonal contra el *HER 2/neu*–. Les investigacions recents han revelat més detalls de la cascada de senyalització de *HER-2/neu* en el càncer de pròstata. A partir d'aquests resultats es pot predir una hipotètica via per al desenvolupament de IA. Encara però no es una línia d'investigació translacional consolidada i el futur determinarà si això és veritablement una via activa en pacients que desenvolupen IA.

b) També es pot activar el RA acoblant-se amb l'AKT (proteïna cinasa-treonina-serina específica B). Un altre avenç en la comprensió de la IA va ser el descobriment que el gen supressor tumoral PTEN (una fosfatasa lipídica), es pot comportar com un punt calent per a les mutacions en el RA del Ca. de Pròstata, entre d'altres; està sovint funcionalment inactivat en càncer avançat de pròstata metastàtic. La ruta AKT se sospita que contribueix a tumorigènesi a causa de la seva activitat anti-apoptòtica (recordem que el creixement depen del equilibri entre mitosis i apoptosi... es a dir, immortalització cel·lular). La AKT en les cèl·lules normals fosforilla

i inactiva diverses proteïnes pro-apoptòtiques, per tant quan es bloqueja la via de AKT, el gen supressor PTEN permet que les cèl·lules experimenten apoptosi, mentre les cèl·lules tumorals que han perdut la funció PTEN tenen augment de l'activitat d'AKT que bloqueja aquesta senyal per a l'apoptosi. La investigació recent indica que la via de AKT també pot ser important en el desenvolupament de resistència al Tamoxifè en càncers de mama. Hem vist que els mecanismes analitzats fins ara requereixen la presència del RA i la cascada de senyalització per el desenvolupament de la IA. Les vies alternatives provoquen una activació de senyalització metabòlica facilitant la proliferació i la inhibició de l'apoptosi, però en absència del RA i by-passant-lo.

Mecanisme 4

La via de derivació o de by-pass.

La selecció de mutacions que regulen vies paral·leles poden proporcionar una senyal substituïda de supervivència. La persistència en l'ablació d'andrògens, bloqueja el senyal d'apoptosi que és una via de la supervivència de cèl·lules tumorals. Ara sabem també que el gen BCL2 és un gen candidat que pot bloquejar l'apoptosi. Aquesta via d'IA, tant en els éssers humans com en models de rosegadors, s'ha descobert perquè sobre-expressen BCL2, el que no s'expressa en el teixit prostàtic normal ni en els tumors hormona-sensibles, però sí en casos de PIN. Per immunohistoquímica fàcilment podem saber si està activada aquesta via. Hi ha fonaments experimentals que miren també cap a altres oncògens i gens supressors de tumor que podrien tenir un paper similar en el desenvolupament de IA.

Mecanisme 5

La via de les cèl·lules al aguait

Hem vist que l'ablació d'andrògens amb el temps provoca que les cèl·lules no dependents d'andrògens pel creixement assumeixin el control del tumor i que aquest creixi d'una manera independent de les hormones. Alguns autors que investiguen sobre aquest mecanisme indiquen que la IA arriba perquè una subpoblació de les cèl·lules tumorals independents d'andrògens eren ja presents fins i tot abans que s'iniciés la teràpia supressora. Es conegut que hi ha cèl·lules mare epitelials entre les cèl·lules basals de la de pròstata, el que sempre s'havia elucubrat sobre quina era la seva funció i el seu significat; ara es creu, amb fonaments científics, que aquestes cèl·lules mare epitelials són independents d'andrògens i per tant aquesta subpoblació cel·lular les seves taxes de proliferació i mort no es veuen afectats per ablació d'andrògens. D'acord amb aquest model, si les cèl·lules mare epitelials es transformen i es converteixen en l'origen d'un càncer de pròstata, els següents esdeveniments que succeïrien serien: en primer lloc, en presència d'andrògens, la majoria de la progènie de cèl·lules mare epitelials que s'haurien diferenciat en cèl·lules canceroses epitelials dependents d'andrògens comprendrien la major part del tumor; en segon lloc,

després de ablació d'andrògens, les cèl·lules dependents d'andrògens serien eliminades però no les independents d'andrògens.

Les cèl·lules mare epitelials malignes, que han estat a l'aguait en el fons tot el temps, seguirien sent viables; i aquestes cèl·lules mare epitelials malignes continuarien proliferant i en última instància ser la causa de la recaiguda de la malaltia com IA. És temptador considerar que els tumors de pròstata es resisteixen a l'apoptosi i proliferen mitjançant l'adopció de característiques de pròstata normals per cèl·lules/mare progenitores basals. Alguns treballs proporcionen evidència que dona suport a aquesta hipòtesi. S'arriba a la conclusió, que des de fa dècades era una hipòtesi plausible, que els càncers de pròstata contenen mescleres heterogènies de cèl·lules que varien en la seva dependència dels andrògens per al creixement i supervivència, fins i tot permet jugar en el concepte de que el Ca. de Pròstata pot tenir diversos orígens i per tant no tots són iguals, i que el tractament amb anti-andrògens proporciona una pressió selectiva que altera la composició numèrica relativa d'aquestes cèl·lules, el que condueix a augment dels càncers independents d'andrògens. Aquesta hipòtesi estableix paral·lelisme amb certs tipus de la leucèmia humana en que la recaiguda, tot i una teràpia eficaç, en que hi ha reducció de les cèl·lules malignes a nivells indetectables. Això passa perquè les cèl·lules mare que són resistents a la quimioteràpia, que està a l'aguait en la medul·la òssia, regeneren la població maligne. Cal encara, però, una major investigació.

Observacions finals

L'estudi de les vies per les quals es desenvolupa la IA ha donat lloc a un solapament fascinant entre els camps de l'Urologia, l'Endocrinologia i l'Oncologia. Les vies mostren com les cèl·lules malignes poden segrestar el sistema endocrí i desenvolupar vies de senyalització alternatives per subvertir la parada de creixement cel·lular controlat per l'ablació terapèutica d'andrògens. Sabem actualment que aquests cinc mecanismes no esgoten totes les possibilitats d'arribar a la hormona-independència, d'altres vies estan en projectes d'investigació molt incipient, però que sense cap dubte el futur mostrarà vies addicionals. També és possible, si no molt probable, que un sol càncer utilitzi diversos mecanismes, ja sigui per primera vegada o en una progressió d'etapes múltiples. L'èxit de la teràpia requerirà un enfocament individualista basat en el tipus de via o mecanisme que té activat cada cas. El tractament eficaç de la IA requerirà que el càncer de cada pacient sigui analitzat de manera personalitzada per poder dirigir una teràpia específica. Tals enfocaments ja estan sent desenvolupats, com exemple l'ús d'Herceptin per al tractament d'alguns càncers de pròstata en els quals *HER-2/neu* està hiperactivat com a causa d'independència hormonal. Noves dianes terapèutiques estan sent reconegudes. Anticipam que les mesures de diagnòstic i noves opcions terapèutiques addicionals dirigits de manera personalitzada seran aviat al nostre abast per frustrar el creixement de les cèl·lules canceroses de creixement no regulat. Sinó curats, cronificarem mitjançant teràpies alternatives i/o seqüencials, molts dels càncers.

Bibliografia recomanada

- Nature Reviews, 2001. Vol. I, (34-44).
- Brinkmann, A.O. et al. Mechanisms of androgen receptor activation and function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69:307-13.
- Ruijter, E. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr. Rev.* 1999; 20:22-45.
- Marcelli, M. et al. Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000; 60:944-9.
- Buchanan, G. et al. Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7:1273-81.
- Gregory, C. W. et al. A mechanism for androgen receptor mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res.* 2001; 61:4315-9.
- Veldscholte, J. et al. The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to androgens. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 1992; 41:665-9.
- Zhao, X.Y. et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nature Med.* 2000; 6:703-6.

ESTUDI DE CASOS

Anti-TNF: Novedad de tratamiento en sarcoidosis ocular

Anti-TNF: Novel treatment in ocular sarcoidosis

**Laura Escudero Bodenlle, José Luis Olea Vallejo, Mateu Pons Crespí,
Juan Antonio Aragón Roca, Cátia Costa-Jordao, Ramón Tarragó Pérez**

Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Laura Escudero Bodenlle
Servicio de Oftalmología del Hospital Son Espases
Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79
07010 - Palma de Mallorca
Tel.: 651 629 013 – E-mail: laura.escudero.b@gmail.com

Recibido: 14 – VII – 2017

Aceptado: 4 – IX – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.47

Resumen

Obejtivo: Se pretende demostrar la utilidad de la angiografía con fluoresceína y verde de indocianina en el diagnóstico y manejo de la sarcoidosis ocular, así como la utilidad de los fármacos biológicos en esta patología.

Métodos: Para ello, se presenta un caso clínico de sarcoidosis sistémica y ocular tratada durante años con corticoides e inmunomoduladores, con mal control de la enfermedad. La principal afectación era la del segmento posterior del ojo, con numerosos signos en coroides y retina estudiados a través de angiografía e imagen multimodal.

Resultados: Sólo tras instaurar tratamiento con Infiximab, se consigue la remisión de la enfermedad y la recuperación completa de la agudeza visual.

Palabras clave: Anti-TNF, sarcoidosis, Infiximab

Abstract

Purpose: Utility of fluorescein and indocyanine green angiography in ocular sarcoidosis is shown. In addition, Infiximab is a reliable and useful tool in sarcoidosis treatment.

Methods: A clinical case of systemic and ocular sarcoidosis with long follow up is reported. Choroidal and retinal affectations were the most severe ocular manifestation. Corticosteroids and immunosuppressive therapy could not control the disease. Multimodal imaging helped us to show Infiximab efficacy.

Results: Complete remission of the ocular and systemic disease was reached with Infiximab.

Keywords: Anti-TNF, sarcoidosis, Infiximab

Descripción del caso

Mujer de 47 años que consulta en urgencias de oftalmología por prurito ocular y visión borrosa.

Los antecedentes personales más relevantes son los siguientes: en 2003 se diagnostica de Síndrome de Löfgren; en 2010 sufre tres brotes de neurosarcoidosis para los que recibió tratamiento con megadosis de corticoides y Azatioprina; en 2013 desarrolla diabetes secundaria al tratamiento corticoideo, por lo que se disminuye la dosis y se añade Micofenolato a su tratamiento. En 2015, tras un nuevo brote de neurosarcoidosis, medicina interna añade terapia con Rituximab. La afectación pulmonar se mantuvo controlada en todo momento.

En la exploración oftalmológica en urgencias, la paciente presentaba una agudeza visual de 7/10 en ojo derecho

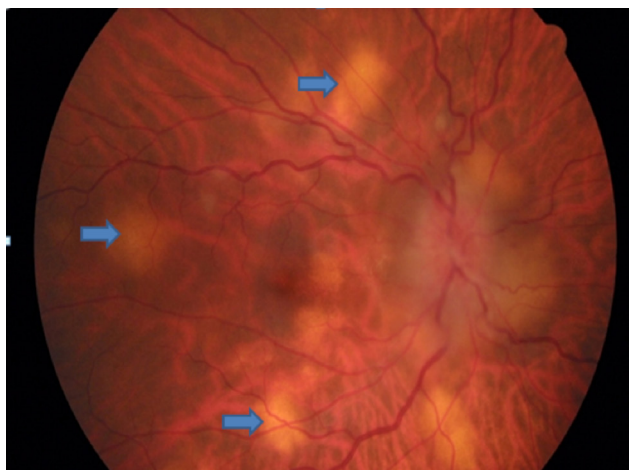
y 5/10 en ojo izquierdo. El segmento anterior del ojo no presentaba alteraciones, salvo dos pequeños nódulos, no dolorosos, en el tercio interno de ambos párpados inferiores (**Imagen 1**). En el fondo de ojo se observaba edema de papila bilateral y quistes coroideos. (**Imagen 2**). Se realizó exéresis y biopsia de las lesiones palpebrales, confirmando posteriormente la presencia de granulomas sarcoideos no caseificantes.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite la localización de los infiltrados retinianos y quistes coroideos (**Imagen 3**). Se observa la presencia de exudados yuxtapapilares, infartos retinianos superficiales y vasculitis. Además revela la presencia de un desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano, no detectable en el fondo de ojo.

Imagen 1: Nódulos sarcoides no dolorosos a la palpación en el tercio interno de ambos párpados inferiores.



Imagen 2: Fondo del ojo derecho al inicio del cuadro. Se observan nódulos coroideos activos (flechas azules) y edema de papila por infiltración de la misma.



Se realiza un estudio de imagen multimodal, que consiste en el empleo de filtros y estimulación retiniana con luces de diferentes longitudes de onda, lo que nos permite la visualización de diferentes estructuras retinianas y coroideas en función de su localización y sus características. (**Tabla I**). Con el infrarrojo (IR) se revelan las zonas atróficas profundas; con el red-free (BR) se observan las zonas de exudación papilar, y con el empleo de la autofluorescencia retiniana (BAF e IRAF) pueden apreciarse los nódulos retinianos hipofluorescentes, no visibles en las dos anteriores.

Se realizó también un estudio de angiografía con fluoresceína (AGF) y verde de indocianina (AVI). Con el empleo de estos colorantes inyectados a través de una vena periférica, conseguimos visualizar en vivo la microcirculación de retina y coroides. Con la primera, (AGF), las áreas de vasculitis y los infiltrados retinianos sarcoides aparecen hiperfluorescentes, mientras que no vemos los coroides. La AVI nos permite visualizar la circulación coroidea y revela la presencia de granulomas coroideos hipocianescentes (**Tabla II**).

Dado que la principal sintomatología en aquel momento era la ocular³, y los efectos secundarios de la corticoterapia previa, el servicio de oftalmología decide modificar el tratamiento: se suspende Rituximab y se pauta Infliximab a dosis de 5 mg/kg mensuales, manteniendo pauta de Mico-fenolato 1,5g. Se monitoriza la respuesta al tratamiento en manifestaciones del polo posterior del ojo y agudeza visual.

Imagen 3: OCT donde se observa la presencia de infiltrados retinianos (flecha vertical) y quistes coroideos (flecha horizontal), así como su desaparición tras el tratamiento (imagen de abajo).

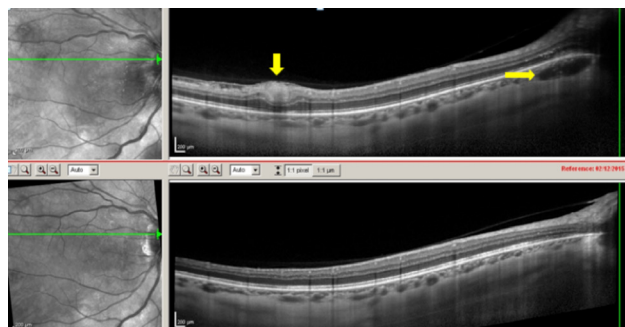


Imagen 4: Fondo del ojo derecho tras 3 dosis de Infliximab. Desaparición de los granulomas coroideos y del edema de papila.

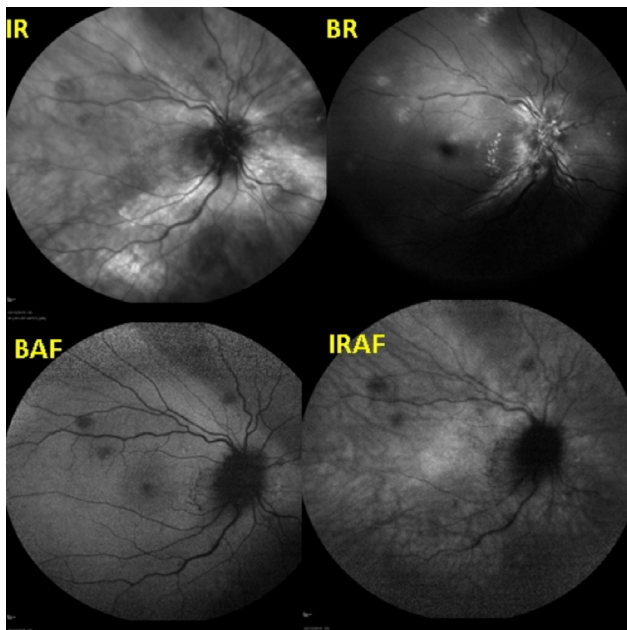


Tras 3 dosis de Infliximab, desaparece el edema de papila y los infiltrados coriorretinianos, disminuyen los exudados peripapilares y se soluciona el desprendimiento seroso del neuroepitelio del ojo derecho (**Imagen 4**).

Tras 5 ciclos de Infliximab 5mg/kg en régimen mensual, desaparece toda la sintomatología, tanto ocular como sistémica. En total, la paciente ha recibido 8 infusiones del fármaco, encontrándose actualmente asintomática y presentando una agudeza visual de 10/10 en ambos ojos.

Discusión

La afectación ocular es la manifestación extratorácica más frecuente en los pacientes con sarcoidosis, apareciendo en un 30-60% de los casos, y siendo la forma de debut de la enfermedad en un 20% de los mismos. Dicha afectación, es muy variada pudiendo comprometer

Tabla I: Tabla del estudio de imagen multimodal.

a las diferentes estructuras del globo ocular, desde los párpados hasta el nervio óptico pero sin duda la manifestación más frecuente es la uveítis anterior, presente en un 60% de los casos de sarcoidosis ocular.^{1,2} La localización posterior de la uveítis es más frecuente en pacientes blancos, especialmente en mujeres de mayor rango de edad, siendo la forma más agresiva y con mayor repercusión visual, normalmente secundaria al desarrollo de edema macular quístico.

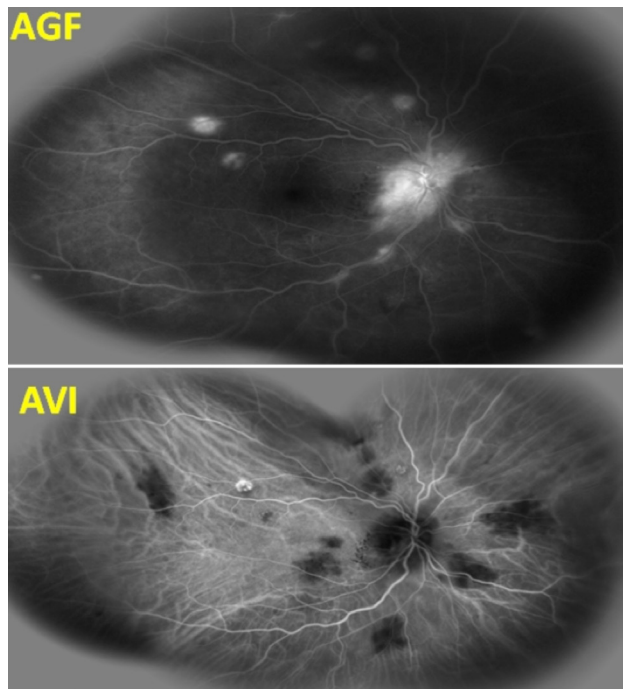
Aunque los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento en la sarcoidosis ocular, los fármacos biológicos, especialmente los ANTI-TNF, han supuesto un gran avance en el tratamiento crónico de esta enfermedad, disminuyendo los efectos adversos de otros citostáticos e inmunosupresores, o en casos refractarios a los mismos.

Juicio clínico final

La angiografía con fluoresceína constituye la prueba más útil en el diagnóstico de la sarcoidosis ocular y en la monitorización de la enfermedad en el polo posterior del ojo.

Bibliografía

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1224-34.
2. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 110-6.
3. Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Benítez del Castillo JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2007.

Tabla II: Tabla de comparación entre angiografía con fluoresceína (AGF) y con verde de indocianina (AVI).

En presencia de afectación retiniana es indispensable su realización para el manejo de la afectación vascular.

La angiografía con verde de indocianina resulta de gran utilidad en el estudio de la afectación coroidea por la sarcoidosis. Se trata de una técnica mínimamente invasiva que nos permite la visualización de la circulación más fina del cuerpo humano.

La biopsia de nódulos conjuntivales es una técnica de fácil ejecución y bajo riesgo con alta rentabilidad diagnóstica para demostrar la presencia de granulomas no caseificantes en la sarcoidosis.

Infliximab debe ser considerado como tratamiento en los casos de uveítis posteriores refractarias al tratamiento corticoideo e inmunomodulador, ya que obtiene una buena respuesta clínica con muy buena tolerancia.

El pronóstico de las alteraciones oculares por la sarcoidosis es bueno, si el tratamiento se realiza de forma adecuada y precoz.

4. Cruz BA, Reis DD, Araujo CA. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int*. 2007 Oct; 27 (12): 1181-3.

5. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Ortego-Centeno N. Tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Ther Clin Risk Mang*. 2008 December; 4 (6): 1305-13.

Mujer de 67 años pluripatológica con shock séptico fulminante

67 years old woman with pluriphatology and fulminant septic shock

**Julia Serra Esteban¹, Héctor Rodrigo Lara², Pilar Salvà D'Agosto¹,
Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso³**

1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio.
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79

07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 7 – VIII – 2017

Aceptado: 20 – IX – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.50

Resumen

Mujer de 67 años pluripatológica que presenta cuadro de neumonía grave y shock, ingresando en UCI donde se detecta colonización por microorganismos multiresistentes. Tras mejoría se remite a planta, donde presenta shock séptico fulminante al 40 día de ingreso.

Palabras clave: pluripatología, colonización, SARM, shock séptico

Abstract

67 years old woman with pluriphatology admitted to the emergency room with severe pneumonia. She required admission in ICU because of shock of uncertain origin. Colonization with multiresistant bacteria was detected. After recovering she was discharged to conventional care, presenting fulminant septic shock on her 40 day of stay and dying in a few hours.

Keywords: pluriphatology, colonization, MRSA, septic shock

Caso clínico

Mujer de 67 años fumadora, con antecedentes de hipertensión arterial, EPOC con OCFA muy grave (FEV1 25%) con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, insuficiencia mitral severa con prolapso, enfermedad renal crónica estadio 3 y psoriasis grave, en tratamiento con etarcept por un brote generalizado desde hacía 3 semanas. Además estaba en tratamiento con omeprazol, furosemida, irbesartan, carvedilol, dexclorfeniramina, paroxetina y ácido acetilsalicílico.

La paciente acudió a urgencias con aumento de la disnea hasta ser de reposo y tos no productiva. En la analítica de ingreso se objetivaba un leve empeoramiento de la función renal, una hipoalbuminemia marcada (26 g/dl) y una PCR ligeramente elevada (6'45mg/dl), estando el resto de parámetros dentro de la normalidad; en la radiografía de tórax presentaba un infiltrado alveolointerstitial bilateral y una condensación de aspecto alveolar en el lóbulo inferior derecho; la gasometría arterial a aire

ambiente mostraba un pH 7.44, pO₂ 52mmHg, pCO₂ 47mmHg y HCO₃ 30mEq/L. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y levofloxacino a pesar de lo cual presentó mala evolución con empeoramiento de la función renal, anuria y shock, precisando, al octavo día, ingreso en UCI.

Permaneció ingresada en UCI durante 3 semanas, retirándose la antibioterapia tras cumplir 14 días ante la ausencia de clínica infecciosa. Se realizó estudio de colonización que mostró *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y *S. Aureus* meticilínresistente (SARM). Ante la progresiva mejoría volvió a planta, donde, sin ser portadora de vía central o sonda vesical, presentó un cuadro de fiebre con tiritona. Se extrajeron hemocultivos y sedimento de orina con piuria (>100 leucocitos/campo con presencia de abundante flora, nitritos negativos). Se inició empíricamente vancomicina y meropenem pero, a pesar de ello, la paciente falleció a las pocas horas en su 40 día de ingreso.

Discusión

Previamente al desarrollo del diagnóstico diferencial destacaríamos algunos aspectos relevantes del caso, como la toma de tratamiento inmunosupresor, etarnecept que la paciente precisa por un brote grave de psoriasis. El TNF- α es un componente importante de la respuesta del sistema inmune y sus inhibidores se han relacionado con el aumento del riesgo de infecciones serias¹. La paciente presenta comorbilidades importantes de las que destacaríamos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia mitral. Presenta al ingreso hipoalbuminemia severa, que es un conocido predictor de morbilidad y mortalidad².

Todos los inhibidores del TNF- α aumentan el riesgo de tuberculosis; éste es mayor para los anticuerpos monoclonales como infliximab o adalimumab que para etarnecept, que es una proteína de fusión soluble del receptor³. Respecto a la aspergilosis invasiva, hay descritos casos en relación a la toma de inhibidores del TNF- α aunque la evidencia es menor⁴. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos⁵. Estas etiologías de origen infeccioso, que hay que descartar en pacientes con este tratamiento, parecen poco probables por la mejoría progresiva en UCI y por el rápido desenlace fatal.

Pocas horas antes del *exitus* la paciente sufrió una probable bacteriemia. La tiritona, y en menor medida los escalofríos, pueden ser una pista clínica precoz de la presencia de microorganismos en la sangre. Según Van Diesel et al los paciente febriles que presentan escalofríos se acompañan de bacteriemia con mayor frecuencia (RR 3,1)⁶ y Tokuda et al. demostraron que los escalofríos más intensos se asociaban con un mayor riesgo de bacteriemia⁷. Por estos motivos tomaré como signo guía la bacteriemia.

La bacteriemia por bacilos gram negativos (BGN) es una de las entidades a descartar, ya que la presencia de BGN en sangre es una causa mayor de morbilidad y mortalidad y un problema importante en pacientes ingresados y ambulatorios. Además el aumento de la incidencia de resistencias antibióticas provoca que la mortalidad asociada al shock séptico por bacteriemia por BGN pueda llegar al 38%⁸. La paciente presentaba un sedimento compatible con infección del tracto urinario y estaba colonizada por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente tras su paso por la UCI. Además la hipoalbuminemia y la patología pulmonar son factores de riesgo para presentar una bacteriemia por BGN⁹. La ausencia de molestias urinarias, la retirada del sondaje vesical 72 horas antes y la rápida evolución hacen esta etiología menos probable.

La bacteriemia por cocos gram positivos es otra de las etiologías a descartar, y en nuestro caso la paciente estaba colonizada por *Staphylococcus aureus* metilicín re-

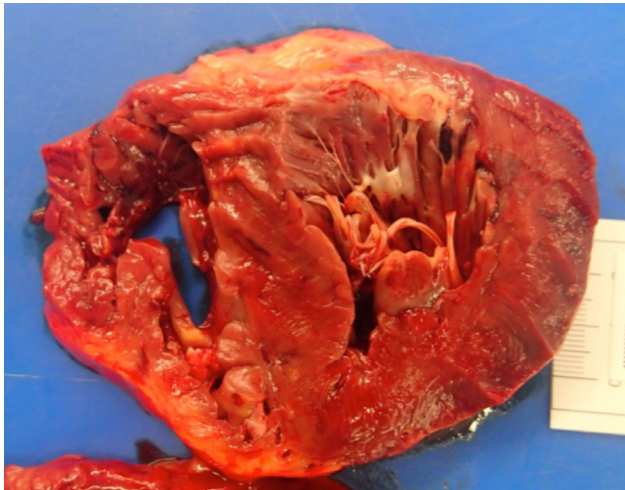
sistente. Se ha descrito una mortalidad elevada por esta entidad (20-40%), mayor incluso si el agente etiológico se trata de un SARM¹⁰ y dependiendo de las comorbilidades presentes¹¹.

Cuando sospechamos una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y el foco de infección es incierto, es indispensable realizar anamnesis y exploración física completas, haciendo hincapié en síntomas que sugieran una infección metastásica (dolor articular, dolor abdominal, cefalea, etc). La siembra metastásica puede ocurrir en los primeros días de hospitalización y no provocar síntomas hasta pasadas semanas, incluso una vez que el paciente ha sido dado de alta¹², lo que conlleva riesgo de complicaciones catastróficas e incluso la muerte.

Aunque no se cumplen los criterios de Duke, la valvulopatía predisponente que presentaba la paciente, el prolapso con regurgitación mitral cuyo riesgo de endocarditis es 8 veces superior¹³ respecto a un paciente sin valvulopatía, y la colonización por MRSA me hace incluir en el diagnóstico diferencial la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. Aunque lo más habitual sea una presentación clínica subaguda o crónica, también puede presentarse de forma rápidamente progresiva. Hasta el 90% de los pacientes se presentan con fiebre, asociado a escalofríos, anorexia y pérdida de peso. Pueden encontrarse soplos en el 85% de los pacientes y hasta un 25% presentan complicaciones embólicas en el momento del diagnóstico¹⁴. Entre las complicaciones de la endocarditis que hayan podido provocar un desenlace tan rápido podríamos encontrar el absceso perivalvular que, aunque más frecuente en relación a la endocarditis de la válvula aórtica, puede extenderse al tejido de conducción adyacente y provocar un bloqueo cardiaco, en raras ocasiones ocasionar un síndrome coronario agudo por compresión extrínseca coronaria¹⁵ o provocar una embolización sistémica. Del resto de complicaciones de endocarditis con rápido desenlace destacaríamos también las neurológicas, que además se relacionan más con afectación de la mitral¹⁶: infartos embólicos con o sin transformación hemorrágica y la presencia de meningitis o abscesos cerebrales. Al no tener resultados positivos en los hemocultivos, que estaban pendientes en el momento del *exitus*, ni presencia de vegetaciones en ecocardiografías realizadas durante el ingreso considero poco probable la afectación endocárdica.

En resumen, considero que al tratarse de una paciente con comorbilidades importantes y en tratamiento inmunosupresor, la causa de la muerte está en relación con una infección grave. Creo que la tiritona es una pista clínica fiable de bacteriemia y que esta probablemente esté en relación con alguna de las bacterias por las que la paciente está colonizada. Hay datos para pensar que presentara una infección urinaria complicada por *Klebsiella pneumoniae* en el momento del *exitus*, aunque el desenlace tan rápido no encaja con la evolución de un

Figura 1: lesiones hemorrágicas septo y pared VI.



cuadro de shock séptico. Me inclino entonces por una probable bacteriemia por MRSA con una complicación metastásica cardíaca o neurológica.

Examen anatómico y patológico postmortem

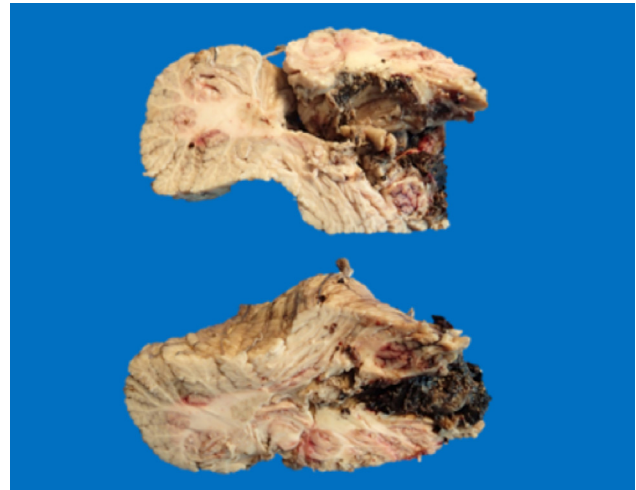
En el examen externo destacaban unas lesiones cutáneas descamativas perladas de psoriasis activa en extremidades inferiores y cuero cabelludo.

En el examen interno ligero presentaba derrame pleural bilateral. Los pulmones: el derecho pesaba 460 g y el izquierdo 294, con bases congestivas. No TEP. Corazón con peso ligeramente incrementado (403 g), con lesión rojiza en epicardio anterior del VI. Arterias coronarias con placas de ateroma sin trombos. El miocardio mostró lesiones rojizas dispersas en septo y pared del VI (**Figura 1**). La válvula mitral con signos de prolapso, con perímetro normal y sin lesiones de endocarditis.

En cavidad abdominal, lesiones rojizas en peritoneo. En colon, lesiones hemorrágicas en la pared. Hígado de 1200 g con parénquima congestivo. Riñones con peso global disminuido, con cicatrices corticales irregulares y ligeros signos de nefroangioesclerosis con sustitución adiposa y fibrosis parenquimatosa. El resto de los órganos abdominales tenían pesos normales y sin alteraciones relevantes.

El cerebro pesaba 1184 g en fresco, con gran coágulo en la base craneal en relación con lesión de tipo infarto hemorrágico de 5 cm en cerebelo derecho, que provocaba desviación contralateral, con herniación de la amígdala cerebelosa (**Figura 2**). Otras lesiones hemorrágicas pequeñas en corteza cerebral, cerebelo contralateral y lesiones puntiformes, algunas hemorrágicas, en hipocampo, caudado, ganglios de la base y en el tronco del encéfalo, en puente posterior.

Figura 2: infarto hemorrágico en cerebelo.



El estudio histopatológico reveló signos de hipertensión pulmonar, con pequeños focos inflamatorios agudos con necrosis en parénquima pulmonar. En el miocárdico, dispersos focos de infiltrado intersticial inflamatorio agudo de neutrófilos, con formación de microabscesos, acompañados de necrosis de miocitos; algunos de los acúmulos inflamatorios están centrados por vasos (**Figura 3**). Estas lesiones están localizadas en septo y pared posterolateral del VI. Pequeños y aislados focos inflamatorios en VD. Estos hallazgos son compatibles con depósitos infecciosos "metastásicos" de miocarditis aguda. No se observaron signos de infarto isquémico. La válvula mitral mostró atenuación de la capa fibrosa con degeneración mucoide/mixomatosa de la capa esponjosa, compatible con prolapso mitral, y no se observaron lesiones de endocarditis aguda. En el hígado, infiltrado neutrofílico intrasinusoidal con microabscesos parenquimatosos; en espacios porta, acúmulos de neutrófilos estromales con incipiente invasión de pequeños ductos biliares. Intestino con focos de necrosis isquémica hemorrágica con inflamación aguda. En los riñones, infiltrado inflamatorio agudo de neutrófilos en luces de túbulos renales, de origen

Figura 3: microabsceso centrado por vaso en miocardio (HEx100).

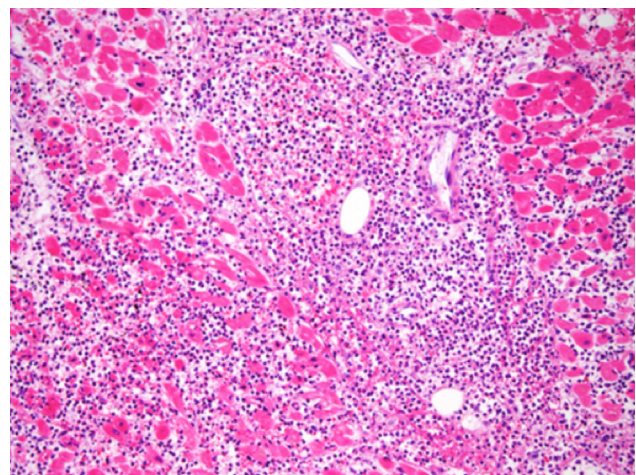
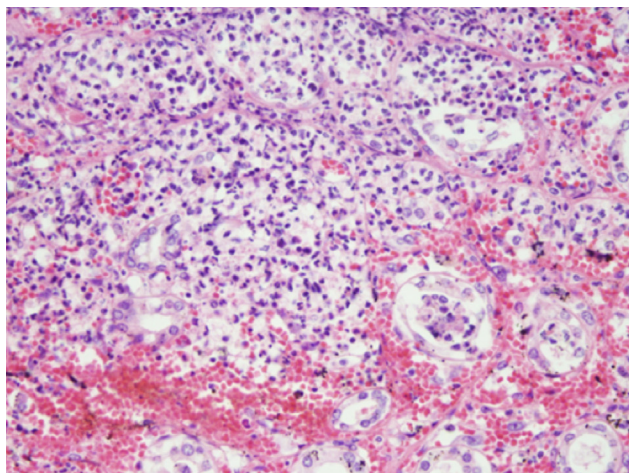
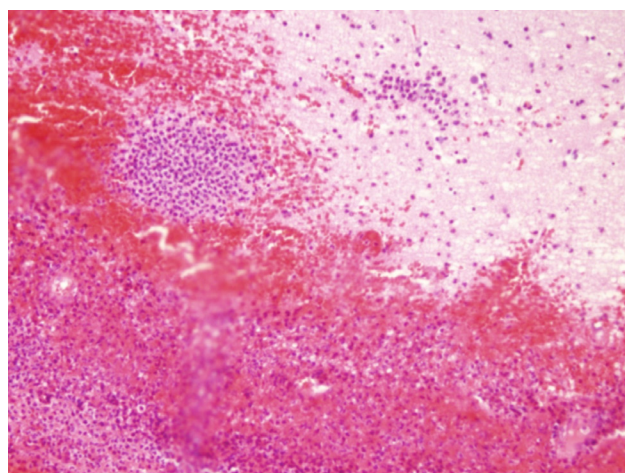


Figura 4: inflamación aguda ascendente renal (He x200).

ascendente, con extensión y formación de microabscesos parenquimatosos (**Figura 4**).

En el cerebro, infiltrados neutrofílicos en meninges y parénquima cerebral, de origen séptico en córtex, hipocampo, núcleo caudado y tálamo, así como en protuberancia y bulbo. En cerebelo derecho se observó un extenso infarto hemorrágico de origen séptico con abundantes neutrófilos y necrosis parenquimatosa asociada (**Figura 5**). En ninguno de los focos infecciosos se identificaron microorganismos con las técnicas habituales (HE, GRAM, PAS). El cultivo de la muestra pulmonar remitida al servicio de Microbiología identificó MRSA, hallazgo que se correlaciona con los tres hemocultivos positivos premortem para el mismo microorganismo (sepsis por MRSA). Las lesiones renales pueden estar en relación con infección ascendente por *Klebsiella pneumoniae* según cultivo premortem, no habiendo sido demostrado en el examen postmortem.

Figura 5: infarto séptico en el cerebelo (HE x100).

Por todo ello los diagnósticos definitivos fueron:

1. Lesiones cutáneas de psoriasis activa en estado post-tratamiento inmunosupresor
2. Sepsis compatible con MRSA:
 - A. Miocarditis aguda
 - B. Hepatitis de sepsis
 - C. Meningoencefalitis
 - D. Infartos cerebrales sépticos:
 - Cerebelo derecho grande con hernia de amígdala del cerebelo
 - Cerebelo izquierdo
 - E. Neumonitis
 - G. Colitis
2. Infección ascendente urinaria con pielonefritis aguda (*Klebsiella pneumoniae*)
3. Insuficiencia mitral por prolapso valvular mitral
4. Nefroangioesclerosis
5. EPOC

Bibliografía

1. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD008794.
2. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med*. 1992 Jan; 152(1):125-30.
3. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul; 60(7):1884-94.
4. Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5; 344(14):1099-100.
5. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAfety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov; 73(11):1942-8.
6. Van Dissel JT, Numan SC, Van't Wout JW. Chills in "early sepsis": good for you? *J Intern Med*. 2005; 257(5):469-72.
7. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med*. 2005 Dec; 118(12):1417.e1-1417.e6.
8. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb; 49(2):760-6.
9. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002 Feb 15; 112(3):204-11.
10. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann M-C. Comparison of Mortality Risk Associated With Bacteremia Due to Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Mar; 28(3):273-9.
11. Nadji G. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart*. 2005 Jul 1; 91(7):932-7.
12. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 9; 158(5):509-17.
13. Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982 Sep 23; 307(13):776-81.
14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21; 36(44):3075-128.
15. Attias D, Messika-Zeitoun D, Wolf M, Lepage L, Vahanian A. Acute coronary syndrome in aortic infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov; 9(6):727-8.
16. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1; 47(1):23-30.



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Macià Tomàs Salvà
Vicepresident Fèlix Grases Freixedas
Secretari General Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari Josep F. Forteza Albertí
Tresorer Joan Besalduch Vidal
Bibliotecari Ferran Tolosa Cabani

Acadèmics d'honor

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana M. Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabaní
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sra. Juana M. Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
M.I. Sr. Josep F. Forteza Albertí
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M.I. Sr. Joan March Noguera
M.I. Sr. A. Arturo López González
M. I. Sra. Pilar Roca Salom
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy

Acadèmics supernumeraris

M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle



www.ramib.org

Protectors de la Reial Acadèmia

Banca March
Conselleria de Presidència
ASISA
Conselleria de Salut
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
Fundació Patronat Científic del Col·legi de Metges

Benefactors de la Reial Acadèmia

Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clínica Rotger
Metges Rosselló
Grup Hospitalari Quirónsalud
Societat Balear de Medicina Intensiva i Unitats Coronàries
Col·legi Oficial d'Infermeria de les Illes Balears
Associació Espanyola contra el Càncer a les Illes Balears

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org