



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Original

## Cistopatía por ketamina

Igor Azurmendi-Arín, Ángel García-Escudero López\*, Ricardo Infante-Riaño, Jesús Padilla-Nieva, Jesús Martín-Bazaco y Antón Arruza-Echevarría

Servicio de Urología, Hospital Txagorritxu, Vitoria, Álava, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de septiembre de 2009

Aceptado el 30 de noviembre de 2009

On-line el

Palabras clave:

Ketamina

Cistopatía

Keywords:

Ketamine

Cystopathy

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer la patología urológica que puede producir el consumo crónico de ketamina como droga recreativa.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de una mujer de 23 años con un cuadro intenso de síndrome miccional irritativo, que consumía ketamina de forma crónica y diaria. Examinamos los casos descritos en la literatura científica, relacionando la cistopatía crónica con el consumo de esta droga.

**Resultados:** Patología que afecta a personas jóvenes, tomadores diarios de ketamina, que presentan síntomas del tracto urinario inferior (STUI), con polaquiuria, nicturia, urgencia, incontinencia, dolor hipogástrico y ocasionalmente, hematuria. En técnicas de imagen, se demuestra un engrosamiento de la pared vesical y una disminución de la capacidad. No en nuestro caso, pero en series, en la mitad de los casos existe uropatía obstructiva superior uni o bilateral. En la cistoscopia, existen cambios inflamatorios similares a los de la cistitis intersticial e histopatológicamente se demuestran cambios de cistitis crónica inespecífica.

**Conclusión:** Se trata de una afección desconocida hasta hace poco; se describió por primera vez en 2007. Su incidencia podría ir en aumento y transformarse en un problema de salud. El cese del consumo ha sido la mejor garantía para la mejoría clínica. El tratamiento con toxina botulínica es una opción que se debe tener en cuenta para el alivio sintomático.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Ketamine-induced cystopathy

#### ABSTRACT

**Objective:** To increase awareness of urologic disease resulting from chronic use of ketamine as a recreational drug.

**Material and methods:** We present the case of a 23-year-old woman with severe irritative voiding syndrome who was a chronic, daily ketone user. We review the cases described in the literature, linking chronic bladder disease with consumption of this drug.

**Results:** This disease affects young, daily drinkers of ketamine, who have lower urinary tract symptoms, with extreme urinary frequency, nocturia, urgency, incontinence, lower abdominal pain and occasionally hematuria. Imaging tests reveal bladder wall thickening and decreased capacity. In published series, uni- or bilateral uropathy was found in half of the cases, although this finding was absent in our case. On cystoscopy, there are inflammatory changes similar to those of interstitial cystitis. Histopathological analysis reveals chronic nonspecific cystitis.

**Conclusions:** Ketamine-induced cystopathy was unknown until recently, being first described in 2007. The incidence of this disease may be increasing, causing it to become a health problem. Cessation of ketamine use provides the best guarantee for clinical improvement. Botulinum toxin is an option to provide symptom relief.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agareslo@telefonica.net (A. García-Escudero).

## Introducción

La ketamina fue sintetizada por C. Stevens en 1962<sup>1</sup>. E.F. Domino y G. Corssen, en 1965, fueron los primeros en utilizarla en humanos<sup>2</sup>. En 1970 la Food and Drug Administration (FDA) autorizó su uso en la anestesia clínica.

A principios de los años setenta, se publicaron las primeras advertencias de los efectos nocivos de esta droga por consumo no médico<sup>3</sup>, así como una serie de libros que relataban la experiencia personal del consumo de esta droga<sup>4,5</sup>. Los primeros consumidores eran trabajadores sanitarios o allegados de éstos. La FDA expresó su inquietud sobre este problema<sup>6</sup>.

Debido a sus propiedades alucinógenas, psicodélicas y estimulantes, su consumo ha aumentado en los últimos 20 años, doblándose su consumo entre los años 1997 y 2001<sup>7</sup>; es utilizado más comúnmente hoy día de forma recreativa en clubes nocturnos y discotecas<sup>1,8</sup>.

Esta droga se puede consumir de forma intravenosa, intramuscular, intranasal y oral. El consumo por vía intranasal produce efectos más rápidos y estimulantes, sin necesidad de inyectarse, acorde con lo que buscan quienes asisten a clubes nocturnos<sup>1</sup>. En el organismo se metaboliza por las enzimas hepáticas<sup>1,9-12</sup>; se transforma primero en norketamina, que produce efectos más sedantes y adormecedores, y de forma más prolongada que la propia ketamina, y después en hidroxil-norketamina. Finalmente, los metabolitos son excretados por la orina<sup>10,11</sup>.

El consumo crónico de la ketamina induce adicción y produce tolerancia, por lo que se precisan mayores dosis para conseguir los mismos efectos. Se asocia a gran variedad de problemas de salud mental, como son fragmentación de la personalidad, delirios paranoides, alucinaciones, desagradable sentimiento de ser irreal o de que el mundo es irreal, insomnio, depresión, ansiedad, ataques de pánico y agresividad. Los principales peligros derivados del consumo de la ketamina con fines no médicos surgen del entorno físico, pudiendo dejar al consumidor en estado de indefensión y/o confusión<sup>13</sup> y ser víctima de accidentes, en ocasiones mortales, y sufrir severas quemaduras o hipotermia<sup>14</sup>.

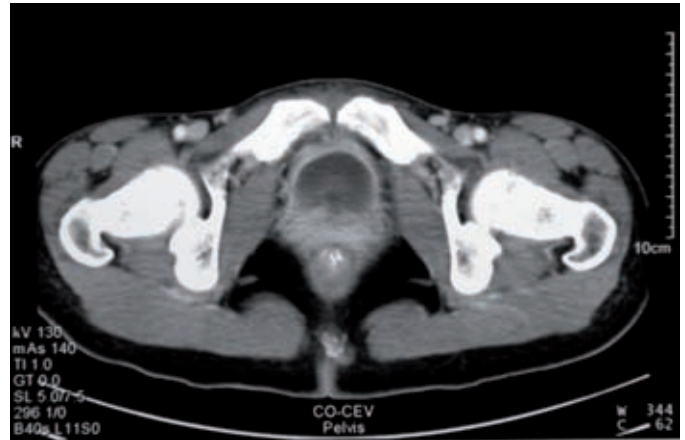
Recientemente, se han publicado casos de afectación del tracto urinario inferior en relación con el consumo crónico de ketamina. Aprovechamos la presentación de nuestro caso para revisar la literatura científica y dar a conocer esta relación.

## Material y métodos

Paciente mujer de 23 años que acudió a nuestra consulta por presentar un cuadro miccional irritativo grave, caracterizado por poliquiuria cada 10 min, nicturia, imperiosidad, urgencia, incontinencia e intenso dolor hipogástrico premiccional, de meses de evolución.

No presentaba antecedentes personales de interés, salvo haberse iniciado en clubes nocturnos en el consumo de ketamina por vía nasal hacía 2 años, primero los fines de semana y desde hacía año y medio diariamente. La paciente había sido tratada con antisépticos urinarios, analgésicos, antiinflamatorios y anticolinérgicos, pero el cuadro clínico no cedió. Sólo la propia ketamina le aliviaba inicialmente el dolor.

Las pruebas de laboratorio no mostraron anomalías; el urocultivo y la citología fueron negativos y la analítica de rutina, normal. Se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica, donde se observó una vejiga de escasa capacidad, con engrosamiento hipodenso uniforme de la pared (fig. 1). En la urografía se visualizó una microvejiga y los sistemas excretores eran normales (fig. 2). Se realizaron una cistoscopia y una evaluación ginecológica bajo anestesia general porque la paciente no toleraba la más mínima repleción vesical. No se objetivó ninguna anomalía ginecológica, y la cistoscopia reveló una vejiga con zonas de mucosa erosionada y áreas eritematosas con neoformación vascular. El diagnóstico anatomopatológico



**Figura 1** Tomografía computarizada: engrosamiento de la pared vesical.

gico de varias biopsias obtenidas fue de cistitis crónica inespecífica, con áreas de mucosa denudada, abundante vascularización superficial, acumulación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en luces vasculares y edema superficial. Finalmente, en la cistomanometría, se apreció una vejiga de muy baja capacidad y acomodación, presentando una elevación de la presión del detrusor a 50 cmH<sub>2</sub>O con menos de 40 ml de llenado, y se inició fuga urinaria (fig. 3).

Fue tratada con anticolinérgicos a dosis altas, lavados endovesicales con ácido hialurónico previa colocación de catéter epidural, sin ningún éxito. Habiendo pasado por una clínica de desintoxicación y asegurando haber dejado la droga, pero persistiendo la sintomatología miccional, fue tratada con inyecciones intraparietales vesicales de toxina botulínica, 250 U. Relató una mejoría de la calidad de vida de 2 a 8 sobre 10, pudiendo realizar una vida normal. Meses después perdura el efecto, a la espera de cambios.

## Discusión

La asociación de la cistopatía y consumo de ketamina es reciente. Hasta la actualidad se han publicado 83 casos<sup>12-18</sup>, todos ellos desde el año 2007. La serie más amplia es la de Chu et al<sup>17</sup>, de Hong Kong, de 2008<sup>17</sup>.

Se trata de pacientes de ambos sexos, aunque con predominio masculino, con un rango de edad de entre los 18 y los 35 años, y con una media de abuso de ketamina de 3,5 años. La dosis usada, aún difícil de valorar, ha dado pie a Cottrell et al<sup>18</sup> a establecer que cuando el uso no es diario, el 38% tendrá afectación del tracto urinario inferior; si el uso es diario, menor de 2 g/día, el 50%; si diario, entre 2-5 g/día, el 75%, y si es mayor de 5 g/día, el 100% presentará una cistopatía.

Los síntomas del tracto urinario inferior fueron comunes a todos los pacientes; algunos presentaron hematuria. Los cultivos y las citologías de orina fueron negativas. Se describe una alteración analítica en forma de elevación de enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina, en relación con el metabolismo hepático de la ketamina por parte de la enzima CYP3A4, en algunos pacientes que tomaban omeprazol y cimetidina, inhibidores de esta enzima<sup>15</sup>.

Al igual que en nuestro caso, todos los pacientes presentaban en los estudios por imagen, vejiga de pared muy engrosada y de poca capacidad. No obstante, a diferencia de nuestro estudio, en la serie de Chu et al<sup>17</sup> el 51% presentaba ureterohidronefrosis uni o bilateral, secundarias bien a un atrapamiento ureteral por el engrosamiento de la pared vesical, al aumento de la presión en ésta y/o al reflujo vesicoureteral, que presentaba el 13% de los pacientes. Un 7% de los casos tenía lesiones sugerentes de necrosis papilar, que podía ser la causa de la uropatía obstructiva<sup>17</sup>. No se puede descartar la propia



Figura 2. Urografía intravenosa: microvejiga.

acción tóxica de los metabolitos urinarios de la ketamina sobre la vía urinaria superior, gracias al reflujo.

En el estudio cistomanométrico, sólo el 12% de los pacientes tenía una capacidad vesical > 300 ml. Al igual que nuestro caso, el 51% la presentaba < 100 ml, con muy baja acomodación y/o hiperactividad del detrusor, que condicionaba fuga urinaria, incluso con llenados vesicales < 50 ml.

La cistoscopia mostró hallazgos similares en todos los casos, incluido el nuestro, simulando una cistitis intersticial, con zonas ulceradas, otras eritematosas y en ocasiones lesiones petequiales a la distensión. Rohan et al<sup>12</sup> encuadran los hallazgos anatomopatológicos dentro de una cistitis ulcerativa eosinófila, que a diferencia de las otras cistitis eosinófilas, se caracteriza por presentar cambios en el epitelio y la lámina propia con formación de tejido de granulación y fibrosis. No obstante, la mayoría de los casos de Chu et al<sup>17</sup> presentaban un infiltrado linfocitario, aunque también algunos, eosinófilo. En nuestro caso, por el contrario, predominan los polimorfonucleares neutrófilos.

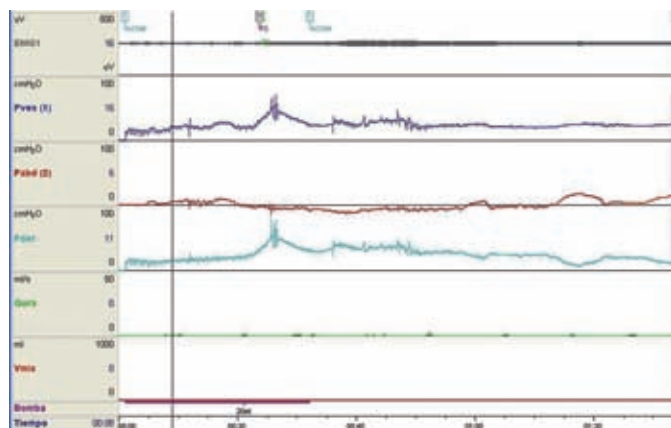


Figura 3. Cistomanometría.

La gran mayoría de los pacientes mejoraron con el cese del consumo de ketamina<sup>12,15,17</sup> y en algunos se añadió pentosan polisulfato con la intención de suplementar la capa glucosaminoglucanos de la vejiga. Si existe uropatía obstructiva, precisará drenaje urinario mediante nefrostomía o cateterismo doble J. En casos aislados, fue necesario realizar una cistectomía<sup>18</sup> o enterocistoplastia<sup>17</sup>. Nuestro caso, que clínicamente había mejorado muy ligeramente tras dejar la ketamina, lo hizo ostensiblemente tras la inyección intraparietal vesical de toxina botulínica.

El mecanismo fisiopatológico de la lesión del tracto urinario es desconocido. Evidentemente, la mayor afectación vesical estaría en función del mayor tiempo de contacto de los metabolitos urinarios de la ketamina con la pared vesical. Se han invocado 3 posibles mecanismos fisiopatológicos<sup>17</sup>:

1. La alta concentración de los metabolitos de la ketamina en orina causan efectos tóxicos directos sobre las células intersticiales vesicales, siendo el origen de una respuesta inflamatoria crónica submucosa importante, que daría lugar al edema submucoso, ectasia vascular, inflamación del músculo detrusor y fibrosis. Explicaría la mejora clínica experimentada con la toxina botulínica, aunque el cese del proceso inflamatorio, solo se lograría con la ausencia de los metabolitos de la ketamina en orina.

2. Los metabolitos de la ketamina inducirían cambios microvasculares en la pared vesical, que daría lugar a isquemia y una posterior fibrosis de esta, con disminución de la capacidad.

3. Una reacción autoinmunitaria del urotelio y de la submucosa vesical.

## Conclusiones

Muchos autores destacan el progresivo aumento del consumo de esta droga. Los casos descritos son aún escasos, en parte también porque se trata de una afección desconocida por muchos profesionales de la salud.

Los casos afectan a pacientes jóvenes, consumidores habituales de ketamina, con clínica miccional irritativa intensa, estudios que descartan causa orgánica como etiología y que muestran una vejiga de escasa capacidad. Es necesario no olvidar el estudio de vía urinaria superior, además de la cistoscopia, la biopsia y un estudio urodinámico como punto de partida para evaluar los resultados de los tratamientos.

La mejoría de la clínica tras el cese de consumo es un hecho. Creemos que se debe intentar tratar como una vejiga hiperactiva con mala respuesta a los anticolinérgicos y la toxina botulínica es una alternativa que se debe considerar viendo la buena respuesta en nuestra paciente, si bien es un caso aislado, y siempre priorizando la desintoxicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Jansen KLR, Theron L. Ketamina: nuevas observaciones sobre su consumo, consumidores y efectos. *Adicciones*. 2003;15:2.
2. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical and Pharmacol Therapeutics*. 1965;6:279-91.
3. Reier CE. Ketamine -dissociative agent or allucinogen? *New England J Med*. 1971;284:719-2.
4. Moore M, Altounian H. Journeys into the bright world. Massachusetts: Para Research; 1978.
5. Lilly JC. The scientist: a novel autobiography. New York: Bantan Books/J.B Lippincott; 1978.
6. Food and Drug Administration. Ketamine abuse. *FDA Drug Bulletin*. 1979;9:24.
7. Topp L, Breen C, Kaye S, Darke S. Adapting the illicit drug reporting system (IDRS) to examine the feasibility of monitoring trends in the markets for party drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73:189-97.
8. Curran HV, Monhagan L. In and out of the K-hole a comparisons of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction*. 2001;96:749-60.
9. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*. 1982;71:539-42.
10. Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes: *Drug Metab Dispos*. 2002;30:853-61.
11. Moore KA, Sklerov J, Levine B, Jacobs AJ. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol*. 2001;25:583-8.
12. Rohan S, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69:810-2.
13. Janssen KLR. Non medical use of ketamine. *BMJ*. 1993;306:601-2.
14. Janssen KLR. Ketamine: dreams and realities. Multidisciplinary association for psychedelic studies. Sarasota, Florida, 2001.
15. Chu PSK, Kwok SC, Lam KM. Street ketamine-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13:311-4.
16. Colebunders B, Van Erps P. Cystitis due to use of ketamine as a recreational drug: a case report. *J Med Reports*. 2008;2:219.
17. Chu PSK, Ma WK, Wong SCW, Chu RWH, Cheng CH, Wong S, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU International*. 2008;102:1616-22.
18. Cottrell A, Warren K, Ayres R, Weinstock P, Gillatt DA. The relationship of chronic recreational ketamine use and severe bladder pathology: Presentation, management of symptoms and public health concerns. *Eur Urol Suppl*. 2009;8:169.