

Archivos de Medicina
Asociación Española de Médicos Internos Residentes
editorial@archivosdemedicina.com
ISSN (Versión impresa): 1698-9465
ESPAÑA

2005

F.C. Pérez Martínez / J. Pérez / A.I. de las Heras Sánchez / G. Pérez Ortiz
EL ENVEJECIMIENTO DE LA VEJIGA: CAMBIOS EN LA DINÁMICA DE LA
CONTINENCIA Y LA MICIÓN

Archivos de Medicina, julio - agosto, año/vol. 1, número 004
Asociación Española de Médicos Internos Residentes
Madrid, España

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

El envejecimiento de la vejiga: cambios en la dinámica de la continencia y la micción.

Pérez Martínez, F.C.¹; Pérez, J.²; de las Heras Sánchez, A.I.³; Pérez Ortiz, G.¹

¹Servicio de Urología de la FJD-UTE

²Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

³Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. UCM.

Correspondencia:

Francisco Carlos Pérez Martínez

S. Urología

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

e-mail: fcpmartinez@hotmail.com

Resumen:

Profundos cambios morfológicos y metabólicos, a la vez que cambios en la inervación y en receptores, se producen en la vejiga debido al envejecimiento, a la hiperactividad vesical, al deterioro de la contractilidad y a la obstrucción uretral. Se puede postular que existe una vía común en el desarrollo de estos cambios, y la anoxia parece ser una buena hipótesis como causa de la mayoría de los cambios vistos en la obstrucción y el envejecimiento.

Queremos destacar en este artículo que la incontinencia urinaria es un proceso muy común en el anciano que puede tener solución, por lo que hay que hacer un diagnóstico correcto para instaurar un tratamiento adecuado, sin olvidar que la cirugía es la última alternativa para el tratamiento de la incontinencia urinaria, sólo utilizada cuando fracasa la rehabilitación del suelo pélvico y la terapia farmacológica.

Palabras clave: envejecimiento vesical, incontinencia urinaria, uropatía obstructiva, fisiopatología urinaria.

Summary:

Deep morphologic and metabolic changes, and also in the innervation and receptors, take place in the bladder due to the aging, the hyperactivity, the impaired of the contractility and the infravesical obstruction. It is postulated that the anoxie is a common mechanism in the development of these changes.

We want to emphasize in this article that the urinary incontinence is a very common symptom in the elderly and it can have a solution, but it is necessary to make a correct diagnosis to make a suitable treatment. We cannot forget that the surgery is the last alternative for treating the urinary incontinence, only used when the rehabilitation of the pelvic floor and the pharmacologic therapy fail.

Keywords: aging bladder, urinary incontinence, obstructive uropathy, urinary physiopathology

La vejiga normal

Morfología. La cúpula vesical está situada intraperitonealmente, mientras que su base es extraperitoneal. De tal forma que se permite su distensión, adoptando una forma esférica cuando está llena; y a medida que se vacía, la vejiga va adoptando una forma tetraédrica. La vejiga se podría definir como un globo rodeado de una capa mucosa en el interior, una capa muscular (detrusor) como parte principal y una túnica adventicia en el exterior.

La unidad estructural del músculo detrusor es el fascículo, definido como un grupo de 4-12 células musculares lisas interrelacionadas. El detrusor en su conjunto es un agregado de fascículos, interconectados entre sí, con distintas orientaciones que forman una estructura muscular rodeada por gruesos tabiques de intersticio. Estos haces musculares forman una red tridimensional a través de todo el cuerpo vesical, excepto en cuello y trígono vesical, cuyos haces musculares siguen el mismo patrón que el músculo uretral. La compleja estructura del detrusor permite que se puedan realizar las funciones de llenado y vaciamiento; siendo por esta multifuncionalidad, bastante vulnerable (1). La micción conlleva una reducción en la luz vesical por la contracción conjunta de las fibras longitudinales, circulares y oblicuas del detrusor. La orina se produce de manera continua en los riñones y se envía a la vejiga, donde se almacena hasta que llega al límite de su capacidad, momento en el que la orina es expulsada rápidamente al exterior a través de la micción, produciéndose el vaciamiento completo de la vejiga. La presión en la vejiga debe ser baja durante la fase de llenado, para permitir que llegue la orina desde los riñones y ser acomodable a cualquier volumen. Para forzar la salida de orina a través de la uretra en la fase de micción, se debe producir un incremento de presión vesical al mismo tiempo que una disminución de la resistencia uretral, y esta situación debe mantenerse durante el tiempo suficiente para permitir el vaciamiento completo de la vejiga. Esta función dual continencia/micción de la vejiga es muy importante y su alteración puede provocar consecuencias graves para el individuo.

Inervación. La función dual de la vejiga, almacenar orina y evacuarla, involucra un complejo patrón de señales aferentes y eferentes del sistema nervioso autónomo (parasimpático, simpático) y somático (2). Es generalmente aceptado, que la contracción del detrusor normal y la relajación de las vías de salida, son provocadas por la estimulación de neuronas parasimpáticas, la mayoría a través de receptores M3, y es un efecto abolido por atropina. Estas neuronas están localizadas en el núcleo parasimpático sacro de la médula espinal, a nivel de S2-S4

(2), y se denominan nervios pélvicos. Siendo paradójico que este músculo, y en cierto grado la musculatura lisa en el recto, sean los únicos músculos lisos del cuerpo, sobre los que podemos tener un control voluntario. El plexo pélvico contiene fibras simpáticas y parasimpáticas, entre las que se producen interacciones a nivel del plexo hipogástrico inferior o de Frankenhauser, y también a la altura del detrusor (3). Las fibras nerviosas sensitivas, particularmente las nociceptivas, pueden enviar fibras colaterales al músculo liso, a los ganglios intramurales y a los ganglios del plexo pélvico. Esto puede ser de gran importancia para el desarrollo de la inestabilidad del detrusor.

Neurotransmisores. El principal neurotransmisor excitatorio en el detrusor es la acetilcolina. Como mecanismo inhibitorio, se ha visto que actúan receptores adrenérgicos en el detrusor normal, pero que produzca una respuesta relajante ante la estimulación adrenérgica es un tema controvertido.

Metabolismo. La glicolisis y la fosforilación oxidativa son mayores en la mucosa vesical que en el detrusor (4). Estas diferencias metabólicas hacen al urotelio significativamente más sensible a la anoxia, comparándolo con el detrusor. El metabolismo de la vejiga es parecido al del músculo liso en otras localizaciones, caracterizado por una producción substancial de lactato, incluso bajo condiciones aeróbicas (5).

Contracción del detrusor. Una de las posibles causas del deterioro del proceso miccional, es el deterioro de la contractilidad del detrusor, es decir, hay una limitación tanto en el acortamiento de las fibras musculares, como en el desarrollo de la fuerza de contracción muscular. La velocidad de una contracción efectiva del músculo detrusor para producir el vaciamiento de la vejiga depende de sus propiedades mecánicas intrínsecas y de la intensidad de la estimulación neurogénica. Mientras el ratio y la magnitud de la presión generada están determinadas por interacciones de actina y miosina dependientes de Calcio (Ca^{2+}). El vaciamiento de la vejiga depende del mantenimiento de la presión durante la fase tónica de la respuesta contráctil. El establecimiento de una contracción competente del detrusor no sólo depende de las propiedades intrínsecas de las fibras musculares y de su inervación parasimpática. Por eso, un defecto en la capacidad de mantener la contracción, reduce seriamente la capacidad de vaciamiento de la vejiga, sin afectar a la generación de la presión (6).

Llenado de la vejiga. La vejiga necesita una presión baja para poder llenarse con orina procedente de los uréteres sin poner en riesgo la función renal. La "compliance" durante el llenado vesical se expresa como el cambio en el volumen por unidad de cambio de la presión. Así, la pared vesical debe tener alta "compliance". El grosor de la pared vesical pasa de unos 10 milímetros cuando está

vacía, hasta sólo unos pocos milímetros cuando está llena. Esto significa que todos los elementos de la pared vesical sufren una enorme modulación de su forma durante el ciclo continencia/micción. Después de la micción, las células musculares de la pared relajada de la vejiga continúan mostrando cierta actividad espontánea (1). Estas células se caracterizan por poder ajustar su longitud durante el llenado, para aumentar la capacidad vesical sin incrementar la presión intravesical.

Inestabilidad del detrusor

Las contracciones involuntarias del detrusor que ocurren durante el llenado vesical son calificadas como inestabilidad del detrusor. En presencia de una lesión neurológica o una enfermedad que afecte el control neuronal, es llamada heperreflexia vesical. La inestabilidad del detrusor está altamente correlacionada con síntomas producidos por la alteración del almacenamiento, como el aumento de la frecuencia e la incontinencia de urgencia. La inestabilidad del detrusor constituye un problema clínico enorme, especialmente en el anciano. La obstrucción uretral es una causa de inestabilidad del detrusor, de hecho, la incidencia de inestabilidad disminuye después de solucionar la obstrucción prostática (7).

Receptores. La estimulación eléctrica del detrusor normal es bloqueada al 100% por atropina, mientras que sólo el 70% es bloqueada en condiciones de inestabilidad vesical. El 30% restante, en su mayoría, es debido a un efecto purinérgico (8), aunque hay un 5% de la contracción vesical en la que no participa ni la acetilcolina ni el ATP.

Inervación. Los síntomas por alteración en el llenado vesical, con o sin inestabilidad del detrusor, han sido atribuidos a una anomalía en las vías reflejas, especialmente de los nervios sensoriales que inervan la vejiga. En un estudio, la inyección de lidocaina en los lóbulos laterales de la próstata en pacientes con inestabilidad, permitió inhibir los síntomas producidos por dicha inestabilidad (1). En otro estudio, la instilación intravesical de capsaicina, abolió los síntomas de hiperactividad vesical (9). También se ha visto que la instilación de agua muy fría en la vejiga, normalmente produce que no haya una contracción coordinada del detrusor. Este reflejo del frío es mediado por fibras C y abolido por capsaicina (10).

Inestabilidad y contracción deteriorada del detrusor. La combinación de inestabilidad y el consecuente fallo en la contractilidad del detrusor está frecuentemente presente en personas ancianas débiles con incontinencia (11). Puesto que la vejiga está débil, se produce un aumento del volumen residual tras la micción. Esta combinación es a menudo difícil de tratar porque el tratamiento

anticolinérgico podría accionar la retención de orina completa, por lo que frecuentemente, estos pacientes necesitan un tratamiento combinado de anticolinérgicos y cateterización permanente o intermitente.

Función deteriorada del detrusor

Las implicaciones clínicas que conllevan los disturbios en la fase de almacenamiento, son síntomas tales como aumento de la frecuencia miccional, urgencia, impulso incontinente y nocturia, mientras que las alteraciones en la fase de vaciamiento producen vacilación, chorro débil, sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga y micción por rebosamiento. Alteraciones del vaciamiento, pueden ser debidas a una obstrucción urinaria o al deterioro de la función del detrusor, y los síntomas por anomalías en el almacenamiento, como incontinencia urinaria, pueden ser debidos a una disfunción uretral o a una hiperactividad vesical. El músculo detrusor puede estar deteriorado por dos vías: 1.- el músculo no puede generar suficiente presión y 2.- el músculo no puede mantener la contracción.

Disminución de la contractilidad. En pacientes, se ha visto que los valores de contractilidad durante una estimulación máxima disminuyen casi linealmente desde unos 30 W/m² en personas jóvenes, hasta unos 12 W/m² en personas con 70 años (12). Esta disminución de la contractilidad en personas mayores podría ser debida a cambios miogénicos o neurogénicos, y a su vez, ambos cambios biogénicos podrían ser debidos a la anoxia.

Contracciones anómalas. Se ha propuesto que la contracción anómala ocurre porque el músculo detrusor tiene una cantidad limitada de energía disponible para producir el vaciamiento vesical. En un estudio en 10 pacientes con obstrucción uretral, antes y después de la prostatectomía, se encontró una mejora en el balance de energía debido a una disminución de su pérdida en la pared vesical, pero no a una disminución de la pérdida de energía en la uretra (1). Estos descubrimientos son compatibles con la hipótesis de que la depleción de la energía en el detrusor causa contracciones anómalas. La respuesta contráctil del detrusor es normalmente bifásica, hay una fase inicial con un incremento rápido en la tensión seguida de un periodo prolongado de tensión sostenida. La capacidad funcional de la vejiga para vaciarse está relacionada con la fase de mantenimiento de la tensión. Esta debilitación de la contractilidad del detrusor, incluyendo a las contracciones anómalas, podría ser debida a una insuficiencia vascular, a cambios en los neurotransmisores y moduladores, o por anomalías en las proteínas contráctiles, entre otras causas.

Metabolismo. No podemos distinguir los síntomas producidos por un fallo en la contractilidad del detrusor debida a una obstrucción, de la debida a la edad o a otras causas. Así, tanto la obstrucción como el envejecimiento producen una disminución de la fosforilación oxidativa, disminuyendo la síntesis de ATP y la capacidad de responder al estrés con un incremento de presión y del flujo de la micción (4, 13). Algunos estudios confirman el hecho de que la anoxia tiene un papel importante en estos fallos (14).

Morfología. Estudios de microscopía electrónica en vejigas hipocontráctiles han revelado cambios degenerativos en las células del músculo liso y en las terminales nerviosas intrínsecas (15). Dos patrones ultraestructurales han sido descritos: la completa degeneración asociada con un severo fallo en la contractilidad, y un patrón de degeneración limitada asociada con un fallo moderado de la contractilidad (16). Las características de la degeneración de la célula muscular incluyen una desorganización de los miofilamentos y de los cuerpos densos, vacuolización, secuestro o situación extracelular del sarcoplasma, y en último grado, se puede producir la fragmentación de la célula con su consecuente inutilización (1). Entre los cambios neuronales se incluye la depleción de las vesículas sinápticas y otras organelas en las terminales nerviosas. Los cambios ultraestructurales pueden explicar el deterioro de la contractilidad del detrusor.

Envejecimiento vesical

Casi el 15-30% de los individuos con 60 años tiene pérdidas de orina por rebosamiento, dificultad de vaciamiento de la vejiga o síntomas de irritación vesical. El 15-30% de los pacientes con 80 años tienen IU, siendo en mujeres el doble de frecuente que en hombres (17-20). Estudios urodinámicos clínicos han demostrado una asociación de la edad con una reducción de la capacidad vesical, con contracciones no inhibidas, con un perfil de la presión uretral anormal y con la aparición de volumen residual postmiccional (21).

Cambios severos, que inhabilitan la vejiga, son padecidos por el anciano debilitado, apareciendo en la mayoría de los casos como consecuencia de una combinación de varios de los siguientes factores: 1.- edad; 2.- disminución de la vascularización de la vejiga; 3.- obstrucción mantenida; 4.- malos hábitos miccionales; 5.- cambios en la inervación; 6.- patrones reflejos. Muchas enfermedades prevalentes en los ancianos, como la diabetes, el parkinson, enfermedades del movimiento, etc., podrían influir en la función vesical a través de una o más de estas vías previamente mencionadas.

En un estudio en conejos jóvenes (7 semanas de edad) y viejos (2 años de edad), se vio que la respuesta contráctil, ante su estimulación, era similar en ambos grupos (22). Por otro lado, cuando se realizó una obstrucción uretral en estos animales, se vio que la respuesta disminuía, aunque en el mismo grado en los animales jóvenes y en los mayores. Histológicamente, ante la obstrucción, los animales mayores mostraron una mayor hipertrofia de la capa serosa de la pared vesical, y los animales jóvenes mostraron inflamación, hemorragia y expansión de la lámina propia de la vejiga, alteraciones más graves, posiblemente porque sus vejigas son más finas y más sensibles a la distensión.

La hiperactividad vesical es el proceso más común que causa IU en el anciano, y aunque probablemente, ésta no sea un efecto directo del envejecimiento, hay dos factores relacionados con la edad que pueden predisponer de padecer IU: cambios en el tracto urinario inferior y enfermedades concomitantes; los cuales hay que conocer para instaurar un tratamiento adecuado. En ambos sexos, la edad causa una disminución de la contractilidad del detrusor, de la capacidad vesical, de la capacidad de retrasar la micción, y también un pequeño incremento del volumen residual (23). Además de los cambios morfológicos y funcionales, muchos ancianos toman medicamentos que pueden predisponer a padecer IU. Así, una combinación de eventos patológicos, fisiológicos y farmacológicos, pueden parcialmente explicar la alta prevalencia de IU en el anciano, porque incluso la IU en el anciano puede suceder incluso sin otras enfermedades concomitantes.

La disfunción del vaciamiento vesical es una constante consecuencia del envejecimiento, ocurriendo más frecuentemente que la artritis reumatoide o posibles desórdenes cardiovasculares (17-20).

En un estudio en ratas jóvenes y viejas (24), se vio en los animales de mayor edad: 1.- Una reducción de las contracciones de las fibras longitudinales del detrusor provocadas por betanecol, que sugiere una reducción relacionada con la edad en los receptores muscarínicos de estas fibras; 2.- Un incremento de las contracciones de las fibras circulares del detrusor por estimulación eléctrica, sin cambios en las provocadas por betanecol, que sugiere una disminución en la "compliance" causada por un aumento de colágeno en estas fibras; 3.- Una general disminución de todas las contracciones del trigono vesical, incluyendo las provocadas por aumento de potasio, que sugiere una reducción de la despolarización de la membrana en el trigono de estas ratas de mayor edad. En este estudio se llegó a la conclusión de que el efecto de la edad es específico para las distintas regiones y sobre los distintos componentes funcionales de la vejiga,

probablemente debido a cambios en receptores muscarínicos, de colágeno y en la despolarización.

En otro estudio en ratas, mediante cistometrografía, se mostró un incremento de la producción de orina, y en el volumen, la frecuencia y la presión de la micción en los animales de mayor edad comparados con los jóvenes. También se vio, en las vejigas envejecidas, una menor capacidad para mantener la presión contráctil durante un largo periodo de tiempo (25).

Obstrucción prostática

Los problemas miccionales en el varón anciano, son a menudo asociados a un aumento en el tamaño de la próstata debido a la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Esto deriva en problemas de vaciamiento como chorro débil, vacilación, sensación de vaciamiento incompleto, etc., ya que, esta obstrucción infravesical afecta de manera importante al funcionamiento vesical, produciendo su inestabilidad.

Morfología. La obstrucción prostática produce un aumento del grosor de la pared vesical. Experimentos animales muestran un incremento rápido en el peso de la vejiga, puesto que éste se produce una semana después de crear la obstrucción (26, 27). El aumento del peso de la vejiga puede ser hasta 12 veces su peso inicial. Lo más llamativo es el incremento de la masa vesical y el mayor problema es su mal funcionamiento, con una reducida capacidad para vaciarse (26). También una pared vesical más gruesa tiende a tener menor "compliance", por lo cual, los receptores de tensión son menos efectivos, provocando problemas como aumento de la frecuencia y urgencia. Si la inestabilidad del detrusor es la causa o el resultado de la hipertrofia muscular, es un hecho que no se conoce muy bien. Simultáneamente con el incremento de la masa muscular, se ve un incremento del tejido fibroso, produciéndose fibrosis tanto dentro del músculo como entre los distintos haces musculares, pero el resultado es una conformación morfológica inespecífica (1). Un patrón similar se ha descrito en mujeres mayores sin obstrucción (28), sugiriendo que la fibrosis no es necesariamente una consecuencia de la obstrucción, y que el envejecimiento puede ser otra causa importante de esta fibrosis. Por otro lado, también puede ser de gran importancia patogénica la isquemia causada por aterosclerosis de arterias pélvicas.

Cambios metabólicos. Una disminución significativa en el metabolismo oxidativo y un incremento de la glicolisis son vistos en respuesta a la obstrucción uretral en ratas y conejos (4). Enzimas mitocondriales como la citrato sintasa y la

malato dehidrogenasa disminuyen significativamente, esto también le ocurre a la enzima ATPasa cálcica reticular endoplasmica sarcoplasmática (SERCA), a la enzima responsable del transporte de Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático, y a la colinacetiltransferasa (ChAT), la cual refleja el número de nervios funcionales. Los mismos cambios han sido demostrados en el hombre (14, 29). Estudios recientes han implicado a la isquemia como el principal factor en la etiología de la disfunción contráctil secundaria a la hipertrofia vesical (30). La obstrucción parcial, el envejecimiento y la isquemia parecen inducir un daño progresivo de las estructuras de membrana, incluyendo de las membranas neuronales, del retículo sarcoplasmático y de las membranas de las mitocondrias (31-33).

La HBP causa a menudo obstrucción urinaria en el hombre a cierta edad, pero el envejecimiento y la obstrucción pueden provocar independientemente alteraciones en la estructura y en la función de la pared vesical, y también en su inervación. Estos cambios por la obstrucción prostática o por el envejecimiento son difíciles de separar, especialmente porque cada proceso puede accionar una secuencia de eventos similares (1). Sin embargo, es muy importante conocer el origen de la patología para establecer un correcto tratamiento.

La obstrucción parcial de la salida de orina es una patología habitual vista en adultos (debida a la HBP o al estrechamiento uretral) y en niños (por válvulas uretrales o una severa disfunción del vaciamiento). La obstrucción parcial de la uretra puede llevar al deterioro de la función vesical de estos pacientes, la cual persiste incluso después de la corrección de dicha obstrucción, en un tercio de los pacientes (7). La disfunción vesical debida a la obstrucción se caracteriza por alteraciones de la masa vesical, de la composición de la vejiga, de su capacidad, de su "compliance" y de la respuesta a agentes farmacológicos (22). Hay estudios, en animales, en los que se ha estudiado la respuesta a la obstrucción parcial, y las consecuencias se han separado en tres fases: 1.- En la fase inicial (unas 2 semanas después de provocar la obstrucción) se produce una distensión vesical. Durante esta fase se incrementa la masa vesical, hay áreas focales de hipoxia en la pared vesical, se estimula la angiogénesis y la vascularización, y se incrementa el flujo sanguíneo en relación al incremento de la masa vesical. Ésta es una fase compensada, donde hay un incremento de la masa vesical conservando una buena función. 2.- Hay un momento en el que la función vesical se desestabiliza y la vejiga pasa a una segunda fase de descompensación, caracterizada por un deterioro progresivo, incrementándose la masa vesical, disminuyendo el flujo sanguíneo, disminuyendo la respuesta contráctil a estímulos eléctricos y farmacológicos, disminuyendo la "compliance", incrementándose el volumen residual postmiccional, e incrementándose la síntesis y la deposición de tejido

conectivo (TC). 3.- La última fase de descompensación completa, se caracteriza por TC reemplazando al tejido muscular, produciéndose finalmente una fibrosis de la vejiga con una muy disminuida o sin función contráctil (22).

Poliuria nocturna

Es importante distinguir el incremento de la frecuencia miccional (polaquiuria), del incremento de la producción de orina nocturna (nicturia), aunque claramente están relacionados. La frecuencia miccional está determinada por la producción de orina y por la capacidad de la vejiga para almacenarla. Estos son procesos dinámicos que pueden cambiar durante el día. El Sistema Nervioso Central (SNC) puede retrasar la micción hasta el momento conveniente, inhibiendo las contracciones del detrusor. Un incremento en la producción de orina o una disminución en la capacidad vesical (o ambas) producen un incremento en la frecuencia miccional. La mayoría de los ancianos que van demasiadas veces al baño por la noche, tienen un aumento de la producción de orina, y el incremento de la frecuencia no es debido a una reducción significativa de la capacidad vesical (34). Los niños con enuresis tienen un retraso del desarrollo del ciclo circadiano de liberación de arginina vasopresina (AVP), el cual aumenta por la noche en personas adultas sanas, y cuyo retraso hace a estos niños incapaces de concentrar la orina por la noche. La postura, puede tener efecto sobre el ritmo circadiano de producción de orina en ancianos. Las condiciones que pueden incrementar la frecuencia miccional, sin aumentar el volumen (menos capacidad de la vejiga de almacenar orina) pueden ser, una disminución del tamaño vesical, cambios funcionales causadas por el envejecimiento como disminución de la "compliance", incremento de las contracciones no inhibidas del detrusor (inestabilidad del detrusor) y enfermedades urológicas (HBP, relajación pélvica, incontinencia, inflamación e infección, entre otras).

La nicturia sintomática es un común y frustrante problema para los ancianos y, a menudo, para sus médicos. La etiología parece ser multifactorial, especialmente en las personas muy mayores. Hay evidencias, que reflejan que los problemas de nicturia están relacionados con problemas del tracto urinario inferior cuando, de hecho, en los ancianos con la vejiga envejecida, el producción de orina es mucho mayor, y sobre todo por las noches (34).

Mecanismos de poliuria. La variación diaria en la producción de orina en personas sanas es una compleja interacción de muchos factores, incluyendo la perfusión renal, la osmolaridad de la sangre y la actividad de hormonas circulantes

como la renina, aldosterona, angiotensina II, catecolaminas, péptido natriurético atrial (ANP) y AVP. La sed y la capacidad de obtener líquidos son esenciales para mantener la producción adecuada de orina, pero puede ser un problema en ciertas poblaciones, como en los ancianos.

Arginina vasopresina. La AVP se sintetiza en neuronas en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Sus principales acciones son retención de agua, concentración de la orina y reducción del volumen de orina. También estimula la síntesis de aldosterona y la liberación de corticotropina, y contrae las células de músculo liso de las arteriolas. Es inhibida por el péptido natriurético atrial. La diabetes insípida aparece cuando no hay AVP o ésta es inefectiva. También se ha visto que hay un incremento de los niveles AVP circulantes con el envejecimiento, aunque hay otros estudios que muestran que con la edad aparecen defectos en la producción y liberación de AVP. AVP fue estudiada extensamente a finales de los 70 y los 80, después de ver su habilidad para mejorar algunos aspectos de la función cognitiva, como del aprendizaje y la memoria.

La nicturia puede ser definida como las ganas de orinar por la noche con interrupción del sueño. La nicturia puede contribuir a la calidad del sueño, a la fatiga durante el día, al dolor de piernas, y es un importante factor de riesgo de caídas en ancianos. La prevalencia aumenta del 11% al 50% desde los 60 a los 70 años y del 80% al 90% a partir de los 80 años. En estos pacientes, durante el día, no aumenta ni el volumen total de orina producido, ni la frecuencia miccional (34).

Sistema Nervioso Central

Estructuras extrapiramidales, como los ganglios basales y el cerebelo, se cree que forman parte de las vías reflejas de la micción, que van desde la corteza cerebral hasta la formación reticular pontino-mesencefálica. Las enfermedades que afectan a estas vías, como el Parkinson, producen una disminución del umbral para enviar los impulsos, a través del tracto reticuloespinal, que controlan el reflejo miccional. De hecho, la incidencia de hiperactividad vesical en enfermos de Parkinson es alta (35).

Alteraciones asintomáticas del control nervioso del reflejo miccional es una de las posibles etiologías de la hiperactividad. Estos infartos asintomáticos no son infrecuentes, y están asociados a la hipertensión y a la edad. Hay también estudios, que sugieren que son las lesiones en los ganglios basales, las responsables de la hiperactividad vesical.

Tratamiento farmacológico de la disfunción del tracto urinario inferior

La rehabilitación del suelo pélvico fue descrita por primera vez en 1966 (36), pero es un proceso que aunque parezca simple, requiere mucha motivación y gran fuerza de voluntad para que llegue a ser efectiva. Por ello, normalmente se combina con terapia farmacológica, sólo recomendándose la cirugía si fracasan ambos tratamientos.

El envejecimiento, a menudo, altera el ritmo circadiano normal de producción de orina. La nicturia, es comúnmente un fenómeno consecuencia de la edad, que puede ser debido a una pérdida de producción o liberación nocturna de AVP. La restauración del incremento nocturno de AVP puede tener una satisfactoria respuesta clínica: mejora la calidad de vida y hay un menor riesgo de caídas nocturnas (34).

Estrógenos. La mayoría de las mujeres empiezan a padecer IU a los 40 o 50 años, por lo que se ha creído oportuno investigar la relación existente entre la depleción de estrógenos en la menopausia, y los síntomas urinarios. Se ha visto que los estrógenos mejoran síntomas como pérdidas de orina, nocturna, urgencia y frecuencia. Sin embargo, la terapia con estrógenos de alteraciones del tracto urinario inferior no ha sido bien estudiada, y los pocos estudios que hay hasta el momento no muestran resultados alentadores. Sin embargo, se ha visto que la combinación de estrógenos y progesterona, tiene efectos beneficiosos sobre la IU femenina (37).

Incontinencia de urgencia. Los fármacos con propiedades antimuscarínicas (actúan en la fase de llenado, aumentando la capacidad vesical y disminuyendo la urgencia) han sido la principal alternativa terapéutica para la inestabilidad del detrusor y para la incontinencia de urgencia. En 1936, se propuso la belladona como terapia para controlar la urgencia y la frecuencia (38). El primer antimuscarínico utilizado para este fin, fue la atropina, aunque debido a su potencia, producía graves efectos secundarios. La oxibutinina es una amina terciaria con múltiples efectos, incluyendo un efecto antiespasmódico, relajante muscular, anestésico local, anticolinérgico y antihistamínico. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la oxibutinina puede ser menos efectiva en los ancianos. Este fármaco tiene muchos efectos secundarios entre los que destaca la sequedad de boca, aunque también produce disfagia, úlceras de estómago, visión borrosa, diarrea, constipación, distensión abdominal, náuseas, dolores de cabeza, mareos y

somnolencia (39). La oxibutinina se presenta en formulación de liberación rápida, de liberación lenta y de administración intravesical.

Está claro que los efectos secundarios son un factor limitante en el uso de anticolinérgicos, por ello, están saliendo nuevos fármacos cada vez más selectivos, como tolterodina, solifenacina o darifenacina. Tolterodina, introducido en el mercado en 1998, es un antimuscarínico no selectivo, que tiene más afinidad sobre los receptores muscarínicos vesicales, que sobre los de las glándulas salivares (40). En mujeres con vejiga hiperactiva, la tolterodina tiene un efecto similar a la oxibutinina, pero con muchos menos efectos secundarios. Tolterodina está disponible en formulaciones de liberación rápida y de liberación lenta. Otro anticolinérgico, recientemente aprobado por la FDA para su empleo en el tratamiento de la hiperactividad vesical es el trospium, un agente antimuscarínico derivado de la atropina, con un efecto también similar a la oxibutinina (41).

Los anticolinérgicos están relativamente contraindicados en pacientes con glaucoma (pueden causar un incremento en la presión intraocular) o con arritmias cardíacas significativas (38). Otro hecho importante de los antimuscarínicos, es el deterioro que producen sobre la conciencia, especialmente en el anciano (42, 43). En estudios realizados para ver el efecto sobre la actividad cerebral, de oxibutinina, tolterodina y trospium, sólo el primero redujo significativamente la actividad encefalográfica, seguramente porque es un fármaco más lipofílico y con mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (44).

Otro tipo de fármacos utilizados, han sido los bloqueantes de canales de Ca^{2+} , pero los únicos ampliamente utilizados han sido terodilina y propiverina (40, 41). Ambos son aminas secundarias con efectos anticolinérgicos y bloqueantes de los canales de calcio. Terodilina provoca efectos cardíacos adversos (no vistos con el empleo de propiverina hasta la fecha), algunos de los cuales pueden provocar la muerte. Por ello, la terodilina ha sido retirada del mercado.

Otros fármacos no muy utilizados para la inestabilidad del detrusor son el bromuro de emepronio, el flavoxato, y el metilfenidato (para casos especiales de incontinencia de urgencia).

Los antidepresivos tricíclicos, como imipramina, tienen variables propiedades anticolinérgicas, y bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel central y periférico. Imipramina parece no tener un significativo efecto anticolinérgico en el detrusor (40). Así, este fármaco puede producir sus efectos sobre la vejiga principalmente por un efecto espasmódico directo y un efecto anestésico local. Los efectos secundarios que pueden producir los antidepresivos tricíclicos son sedación, confusión, y somnolencia; por ello, su uso en ancianos es limitado.

Terazosina, un alfa-bloqueante, ha demostrado tener efecto en mujeres con urgencia y frecuencia urinaria, aunque hay resultados contradictorios sobre su efecto en estos pacientes.

Incontinencia de esfuerzo. La mayoría de las alternativas terapéuticas farmacológicas de la incontinencia de esfuerzo, producen un incremento del efecto alfa-adrenérgico a nivel uretral. Fenilpropanolamina produce un incremento en la presión máxima de cierre de la uretra y disminuye el número de episodios de pérdidas de orina. Los efectos secundarios son pocos, pero la aparición de efectos cardíacos adversos ha reducido mucho su utilización. Norefedrina, es otro agonista alfa-adrenérgico, con el que se ha visto una mejoría de los síntomas de la incontinencia de esfuerzo y un incremento de la presión máxima uretral de cierre (45). Para este tipo de incontinencia, también se ha empleado imipramina, aunque debido a sus efectos secundarios, su empleo no está actualmente muy difundido.

El empleo de estrógenos puede aumentar la sensibilidad de los receptores alfa-adrenérgicos en el cuello vesical y en la uretra. Así, se ha visto una mejoría de estos pacientes, al emplear una terapia conjunta de estrógenos y un agonista alfa-adrenérgico, como, por ejemplo, estradiol y fenilpropanolamina (46). Aunque esta combinación produce una mejoría de los síntomas de la incontinencia de esfuerzo, sus mecanismos de acción no están aún bien estudiados. También cabe destacar que el empleo de los agonistas alfa-adrenérgicos mencionados, no ha sido muy difundido por los efectos secundarios que producen. Por ello, hay un entusiasmo creciente, ante la inminente salida al mercado de un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, duloxetina. La duloxetina parece eficaz, mejorando los síntomas de la incontinencia de esfuerzo, por medio de la estimulación de la actividad del esfínter urinario externo, y no parece tener efectos secundarios importantes, que limiten su utilización.

Enuresis nocturna y nicturia. Los medicamentos empleados para tratar la enuresis nocturna, generalmente, tienen una de las siguientes propiedades: reducir la producción de orina por la noche, aumentar la capacidad vesical y reducir las contracciones inestables de la vejiga, o actuar a nivel central sobre el sueño y los centros de la micción.

Desmopresina (DDAVP) es un análogo de arginina vasopresina, muy utilizado en el tratamiento de niños con enuresis nocturna. Algunos estudios muestran que también puede ser útil en adultos. Las formulaciones en las que DDAVP está disponible, son en spray nasal y en preparación oral. Las complicaciones asociadas con DDAVP, aunque raras, incluyen hiponatremia, especialmente en pacientes con excesivo consumo de líquidos. Así, es razonable medir los niveles de sodio en sangre periódicamente, en estos pacientes de alto

riesgo. Otros efectos secundarios que aparecen, también infrecuentemente, son mareos, edema, cambios de humor, y dolor de cabeza (40).

El empleo de antimuscarínicos para el tratamiento de la enuresis, ha sido poco estudiado. Por otro lado, los medicamentos más estudiados para este fin, son los antidepresivos tricíclicos, especialmente imipramina. Los mecanismos de acción propuestos, por los que actúan estos fármacos son, alteración de los mecanismos del sueño, efectos anticolinérgicos, efectos antidepresivos y efectos sobre la secreción de la hormona diurética (40). En el anciano, imipramina debería ser utilizada con cautela, porque aumenta el riesgo de fracturas, presumiblemente relacionada con la hipotensión ortostática (un efecto secundario de esta familia de antidepresivos).

La imipramina tiene un efecto diurético independiente de vasopresina, que puede ser atribuido a un incremento de la estimulación alfa-adrenérgica en los túbulos renales proximales.

Disfunción miccional posquirúrgica. Un número importante de medicamentos empleados para tratar la disfunción miccional, tienen como misión reducir el tiempo de cateterización, que requiere el paciente después de la cirugía. Estos agentes incluyen parasimpaticomiméticos (carbacol), que estimulan la contracción del detrusor, y bloqueantes alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina), que disminuyen la resistencia uretral. Aunque hay estudios que muestran que el tiempo de recuperación de la disfunción miccional postoperatoria es mucho menor sin ninguna terapia farmacológica (40).

Bibliografía

- 1.- Nordling J. The aging bladder-a significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms. *Exp Gerontol.* 2002; 37: 991-9.
- 2.- Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-Which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 2003; 43: 1-5.
- 3.- Elbadawi A, Schenk EA. A new theory of the innervation of bladder musculature. 3. Postganglionic synapses in uretero-vesico-urethral autonomic pathways. *J Urol.* 1971; 105(3): 372-4.
- 4.- Levin RM, Haugaard N, Hypolite JA, Wein AJ, Buttyan R. Metabolic factors influencing lower urinary tract function. *Exp Physiol.* 1999; 84: 171-94.
- 5.- Levin RM, Hypolite J, Longhurst PA, Wein AJ. Comparison of the contractile and metabolic effects of muscarinic stimulation with those of KCl. *Pharmacology.* 1991; 42: 142-50.
- 6.- Levin RM, High J, Wein AJ. Metabolic and contractile effects of anoxia on the rabbit urinary bladder. *J Urol.* 1982; 128, 194-6.
- 7.- Andersen JT. Detrusor hyperreflexia in benign infravesical obstruction. a cystometric study. *J Urol.* 1976; 115(5): 532-4.
- 8.- Bayliss M, Wu C, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol.* 1999; 162(5): 1833-9.
- 9.- Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet.* 1992; 339(8803): 1239.
- 10.- Chai TC, Gray ML, Steers WD. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol.* 1998; 160(1): 34-8.
- 11.- Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA.* 1987; 257(22): 3076-81.
- 12.- Van Mastrigt R, Rollema HJ. The prognostic value of bladder contractility in transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1992; 148(6): 1856-60.
- 13.- Yu HJ, Levin RM, Longhurst PA, Damaser MS. Effect of age and outlet resistance on rabbit urinary bladder emptying. *J Urol.* 1997; 158: 924-30.
- 14.- Lu SH, Wei YH, Chang LS, Lin AT, Chen KK, Yang AH. Morphological and morphometric analysis of human detrusor mitochondria with urodynamic correlation after partial bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2000; 163: 225-9.

- 15.- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol.* 1993; 150(5 Pt 2): 1657-67.
- 16.- Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol.* 1997; 157(5): 1814-22.
- 17.- Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA.* 1987; 257: 3076.
- 18.- Diokno AC, Brock BM, Brown MB, et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol.* 1986; 136: 1022.
19. Diokno AC, Brown MB, Goldstein N, et al. Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men. *J Urol.* 1992; 148: 1817.
20. Melchior H. Disorders of bladder function in the elderly. *Urology.* 1995; 34: 329.
- 21.- Pagala MK, Tetsoti L, Nagpal D, Wise GJ. Aging effects on contractility of longitudinal and circular detrusor and trigone of rat bladder. *J Urol.* 2001; 166: 721-7.
- 22.- Agartan CA, Whitbeck C, Chichester P, Kogan BA, Levin RM. Effect of age on rabbit bladder function and structure following partial outlet obstruction. *J Urol.* 2005; 173: 1400-5.
- 23.- DuBeau CE. The continuum of urinary incontinence in an aging population. *Geriatrics.* 2002; 57 Suppl 1:12-7.
- 24.- Longhurst PA, Eika B, Leggett RE, et al. Comparison of urinary bladder function in 6 and 24 months male and female rats. *J Urol.* 1992; 148: 1615.
- 25.- Chun AL, Wallace LJ, Gerald MC, et al. Effect of age on in vivo urinary bladder function in the rat. *J Urol.* 1988; 139: 625.
- 26.- Nielsen KK. Changes in morphology, function and blood flow in mini-pig urinary bladder after chronic outflow obstruction and recovery from obstruction. *Scand J Urol Nephrol.* 1997; 195: 1-39.
- 27.- Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, Kato K, Wein AJ. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology, and pharmacology of the bladder. *Prostate Suppl.* 1990; 3: 9-26.
- 28.- Holm NR, Horn T, Hald T. Detrusor in ageing and obstruction. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29(1): 45-9.
- 29.- Levin RM, Haugaard N, O'Connor L, Buttyan R, Das A, Dixon JS, Gosling JA. Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to

- partial outlet obstruction: a direct comparison. *Neurourol Urodyn.* 2000; 19: 609–29.
- 30.- Greenland JE, Hvistendahl JJ, Andersen H, Jorgensen TM, McMurray G, Cortina-Borja M, Brading AF, Frokiaer J. The effect of bladder outlet obstruction on tissue oxygen tension and blood flow in the pig bladder. *BJU Int.* 2000; 85, 1109–14.
- 31.- Saito M, Miyagawa I. Direct detection of nitric oxide in rat urinary bladder during ischemia-reperfusion. *J Urol.* 1999; 162, 1490–5.
- 32.- Azadzoï KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol.* 1999; 161, 1626–35.
- 33.- Azadzoï KM, Tarcan T, Kozlowski R, Krane RJ, Siroky MB. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol.* 1999; 162, 1768–78.
- 34.- Donahue JL, Lowenthal DT. Nocturnal polyuria in the elderly person. *Am J Med Sci.* 1997; 314: 232-8.
- 35.- Kitada S, Ikei Y, Hasui Y, Nishi S, Yamaguchi T, Osada Y. Bladder function in elderly men with subclinical brain magnetic resonance imaging lesions. *J Urol.* 1992; 147(6): 1507-9.
- 36.- Jeffcoate TN, Francis WJ. Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol.* 1966; 94(5): 604-18.
- 37.- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 116–20.
- 38.- Wall LL. Diagnosis and management of urinary incontinence due to detrusor instability. *Obs Gyn Surg.* 1990; 45(Supp 11): 1s– 47s.
- 39.- Baigrie RJ, Kelleher JP, Fawcett DP, et al. Oxybutynin: is it safe? *Br J Urol.* 1988; 62: 319–322.
- 40.- Nygaard IE, Kreder KJ. Pharmacologic therapy of lower urinary tract dysfunction. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 47: 83-92.
- 41.- Wagg A, Cohen M. Medical therapy for the overactive bladder in the elderly. *Age Ageing.* 2002; 31: 241-6.
- 42.- Donnellan CA, Fook L, McDonald P, Playfer JR. Oxybutynin and cognitive dysfunction. *BMJ.* 1997; 315(7119): 1363-4.
- 43.- Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(1): 8-13.

44.- Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41(6): 636-44.

45.- Ek A, Andersson KE, Gullberg B, et al. The effects of long-term treatment with norephedrine on stress incontinence and urethral closure pressure profile. *Scand J Urol Nephrol*. 1978; 12: 105–10.

46.- Beisland HO, Fossberg E, Moer A, et al. Urethral sphincteric insufficiency in postmenopausal females: treatment with phenylpropanolamine and estriol separately and in combination. A urodynamic and clinical evaluation. *Urol Int*. 1984; 39: 211–6.