

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía  
Programa de Doctorado en Cirugía y  
Ciencias Morfológicas

**EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA SALUD  
ÓSEA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CISTECTOMÍA RADICAL CON  
DERIVACIÓN URINARIA ILEAL:  
ANÁLISIS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, LA  
MICROARQUITECTURA TRABECULAR, EL RIESGO DE  
FRACTURA Y PAPEL DE LA ACIDOSIS METABÓLICA**

Arturo Domínguez García

**Directores**

Xavier Serra Aracil  
Joan Prats López

**Tutor**

Xavier Serra Aracil



**TESIS DOCTORAL**

**EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA SALUD ÓSEA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A CISTECTOMÍA RADICAL CON DERIVACIÓN  
URINARIA ILEAL:**

**ANÁLISIS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, LA  
MICROARQUITECTURA TRABECULAR, EL RIESGO DE  
FRACTURA Y PAPEL DE LA ACIDOSIS METABÓLICA**

Doctorando:

**ARTURO DOMÍNGUEZ GARCÍA**

Directores:

**XAVIER SERRA ARACIL**

**JOAN PRATS LÓPEZ**

Tutor:

**XAVIER SERRA ARACIL**

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

A Mia y Georgina,  
por enseñarme a soñar despierto.

“Mi mayor motivación  
es la emoción del fracaso.”

Ferran Adrià

“If you don’t like the answers,  
Ask better questions.”

Tony Robbins



## kintsugi (金継ぎ)

El *kintsugi* es una antigua técnica japonesa que consiste en reparar con oro los objetos de cerámica rotos. En lugar de ocultar las fracturas, las realza, convirtiéndolas en parte de su belleza e historia.

Su nombre significa literalmente “unión de oro” y simboliza la idea de que las heridas, o fracturas, cuando son reconocidas y cuidadamente atendidas, pueden transformarse en una fuente de valor y fortaleza.

Esta filosofía inspira la mirada clínica hacia los pacientes operados. No basta con intentar evitar el daño (“*primum non nocere*”), sino que es imprescindible conocer sus consecuencias y acompañar a los pacientes en los procesos de reparación que la cirugía y el proceso oncológico puedan ocasionar.

El espíritu del *kintsugi* nos recuerda que reparar no es simplemente devolver al estado previo, sino ayudar en la transformación hacia una nueva forma de vivir.

## AGRADECIMIENTOS

La tesis es una prueba de resiliencia, paciencia, determinación y tolerancia a la frustración. Esos momentos exigen un plus de energía para reflexionar, aprender y volver a empezar. Pero también es una muestra de amor, comprensión y compañerismo por parte de las personas que te rodean, que confían en ti y te ayudan a conseguir tus objetivos, incluso aunque les suponga realizar sacrificios personales. En el fondo, es un símil de lo que es la vida. Son a todas esas personas a quien les quiero dar mi más sincero agradecimiento, porque, sin duda alguna, he llegado hasta aquí gracias a ellas.

En primer lugar, quiero agradecerle a mi familia su tiempo, amor y cariño durante tantos años. Son un pilar fundamental de mi vida. Empezando por Georgina, mi mujer y compañera de vida, por sus ánimos, confianza y apoyo incondicional. Sin su ayuda nada de esto hubiera sido posible. Quién me iba a decir que un momento de serendipia nos llevara a formar juntos una familia. A mi hija Mia, por demostrarme constantemente su gratitud y amor infinitos, por hacer volar mi imaginación y lograr emocionarme compartiendo sus primeras experiencias, valorando el poder de las cosas sencillas. Prometo recuperar el tiempo que esta tesis me ha robado de poder disfrutar con ella. A mis padres, por buscar para mí la mejor educación posible y enseñarme la importancia de que las cosas bien hechas tienen su recompensa. Papa, me hubiera gustado disfrutar contigo muchos de los momentos importantes de mi vida. Conociéndote, sé que seguirías orgulloso de mi. Mama, gracias por tu amor y tu apoyo en los buenos y malos momentos. A mis yayos, por cuidarme y regar con ternura mi infancia, alternando momentos de parque con dictados y matemáticas. A mi tío Carlos, por ser uno de mis referentes desde niño. Tras ver la presentación de su tesis con nueve años, quedé entusiasmado por el mundo científico. A Mario, por sus consejos y por enseñarme el camino al apasionante mundo de la medicina. A mis hermanos, por hacerme sentir su referente. Y al resto, gracias por estar siempre a mi lado. Os llevo siempre en el corazón.

Esta investigación no hubiera sido posible sin la ayuda y experiencia de grandes profesionales. En especial, ha sido de suma importancia el apoyo de mis directores. Gracias a ellos, he podido navegar por este viaje sin naufragar por el camino. Agradezco primero al Dr. Xavier Serra su manera de contagiarde su ilusión por la investigación y su entusiasmo por publicar, por transmitirme siempre su optimismo, fuera la hora que fuera y demostrarle que, con tesón, todo se puede. También, al Dr. Joan Prats, por su confianza al incorporarme a su equipo. Su carisma y sus palabras de apoyo en todo momento hacen de él un ejemplo de liderazgo y me han ayudado mucho cuando me han flaqueado las fuerzas. También quiero agradecerle a Enrique Casado su ayuda con todos los conceptos relacionados con la salud ósea y por sus múltiples revisiones hechas en tiempos récord. A Diana Fuertes, del I3PT, por realizar todos los análisis estadísticos. A Fernando Lozano por ayudarme en el tramo final de depósito con su experiencia. Y, por último, a los pacientes que han ofrecido su permiso y su tiempo para que la investigación pudiera seguir adelante. Ellos son los verdaderos protagonistas de esta historia.

A Jesús Muñoz, compañero, pero sobre todo amigo. Gracias por transmitirme momentos de calma y confianza cuando lo he necesitado y ayudarme a crecer profesionalmente a tu lado.

Quiero también dar las gracias a las personas que dedicaron su tiempo para mejorar mi formación. Al Dr. Fabián, por ser enseñarme conceptos básicos de cirugía mientras estudiaba la carrera. Al Dr. Vigués y Dr. Suárez, porque de ellos aprendí lo que es la excelencia urológica, tanto durante mi residencia como años más tarde. Verlos operar,

hace que la cirugía parezca fácil. A mis compañeros de residencia, especialmente a David Lorente, Josep Torremadé y Érika Llorens por hacer que recuerde esa época de mi vida con mucho cariño. A Lluís Fajula y Silvia Grau, por acompañarme durante toda la carrera.

Al equipo Disney, con sus viajes y cenas, por enseñarme el poder de la amistad en familia y la importancia de crecer juntos.

Por último, quiero dar las gracias a todo el equipo de urología y oncología del Parc Taulí, por su acompañamiento en este viaje, especialmente a Tere Bonfill. Ella siempre demuestra ilusión ante cualquier nuevo proyecto. Le deseo que ella dé también el paso y consiga el doctorado.

Posiblemente me haya dejado más de un agradecimiento en el tintero. Si es así, disculpa mi memoria y... gracias.

Arturo

PD: Yaya, cuando vuelvas a preguntarme qué tal me va la tesis, te responderé con satisfacción y con mi mejor sonrisa.

## **ABREVIATURAS**

## Abreviaturas (por orden alfabético)

- AG.** Alto grado  
**AM.** Acidosis metabólica  
**AUA.** American Urology Association  
**BCG.** Bacilo de Calmette-Guerin  
**BG.** Bajo grado  
**BMP.** Proteína morfogenética ósea  
**Cis.** Carcinoma in situ  
**CR.** Cistectomía radical  
**CTX.** Telopeptido C-terminal del colágeno tipo 1  
**DE.** Desviación estándar  
**DM.** Diabetes Mellitus  
**DMO.** Densidad mineral ósea  
**DU.** Derivación urinaria  
**DXA o DEXA.** Absorciometría de fuente dual de rayos X  
**EAU.** Asociación Europea de Urología  
**EB.** Exceso de base  
**EE. UU.** Estados Unidos de América  
**eGFR.** Filtrado glomerular renal estimado  
**EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**ESCEO.** European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases  
**Et al.** y colaboradores  
**FA.** Fosfatasa alcalina  
**FDA.** Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos  
**FGF.** Factor de crecimiento fibroblástico  
**FGFR.** Receptor del factor de crecimiento fibroblástico  
**FRAX.** Fracture Risk Assessment  
**FRAX-HIP.** FRAX de fractura de cadera  
**FRAX-MOF.** FRAX de fractura mayor osteoporótica  
**GLOBOCAN.** Observatorio Global del Cáncer  
**GM-CSF.** Factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos  
**HDL.** Colesterol de lipoproteínas de alta densidad  
**HIP.** Fractura de cadera  
**HR.** Hazard Ratio  
**HRa.** Hazard Ratio ajustada  
**IARC.** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer  
**IC.** Intervalo de confianza  
**IFCC.** International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine  
**IFN.** Interferón  
**IGF.** Factor de crecimiento insulinoide (Insulin-like Growth Factor)  
**IL.** Interleucina  
**IMC.** Índice de masa corporal  
**IOF.** International Osteoporosis Foundation  
**IR.** Insuficiencia renal  
**KDIGO.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
**LDL.** Colesterol de lipoproteínas de baja densidad  
**M-CSF.** Factor estimulante de colonias de macrófagos  
**MGP.** Proteína Gla de la matriz

**MMC.** Mitomicina C  
**MOF.** Fractura mayor osteoporótica  
**MVAC.** Quimioterapia basada en metotrexato-vinblastina-doxorrubicina-cisplatino  
**NBHA.** National Bone Health Alliance  
**NHANES.** National Health and Nutrition Examination Survey  
**NOF.** National Osteoporosis Foundation  
**OGR1.** Receptor 1 acoplado a proteína G del cáncer de ovario  
**OMS.** Organización Mundial de la Salud  
**OP.** Osteopontina  
**OPG.** Osteoprotegerinas  
**OR.** Odds Ratio  
**pCO<sub>2</sub>.** Presión parcial de dióxido de carbono  
**PDGF.** Factor de crecimiento derivado de las plaquetas  
**PG.** Prostaglandina  
**PGE<sub>2</sub>.** Prostaglandina E2  
**PICO.** Paciente, Intervención, Comparación, Resultado  
**PRISMA.** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses  
**PTH.** Hormona paratiroidea  
**PTHRP.** Proteína relacionada con la PTH  
**RANK.** Receptor activador del factor nuclear κβ  
**RANKL.** Ligando del receptor activador del factor nuclear κβ  
**RIC.** Rango intercuantil  
**RTU.** Resección transuretral  
**SER.** Sociedad Española de Reumatología  
**STARD.** Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy  
**STROBE.** Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology  
**TAC.** Tomografía axial computarizada  
**TBS.** Trabecular Bone Score  
**TGF.** Factor de crecimiento transformador  
**TNF.** Factor de necrosis tumoral  
**TNM.** Clasificación de estadio (Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis)  
**TVMI.** Tumor vesical músculo-invasivo  
**TVNMI.** Tumor vesical no músculo-invasivo  
**UE.** Unión Europea  
**IUCC.** Union International Contre le Cancer  
**VFA.** Vertebral Fracture Assessment  
**1,25(OH)D.** 1,25 dihidroxicolecalciferol o Calcitriol  
**25(OH)D.** 25-hidroxivitamina D

## ÍNDICE

# ÍNDICE

RESUMEN.....	16
ABSTRACT .....	18
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>20</b>
1.1 CÁNCER DE VEJIGA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	21
1.1.1 <i>Epidemiología, clasificación y diagnóstico del cáncer de vejiga.....</i>	21
1.1.1.1 Epidemiología.....	21
1.1.1.2 Factores de riesgo .....	23
1.1.1.3 Sistemas de estadiaje y clasificación patológica del tumor vesical.....	24
1.1.1.4 Diagnóstico del tumor vesical .....	26
1.1.1.5 Predicción de recidiva y progresión del TVNMI. ....	28
1.1.2 <i>Tratamiento médico del cáncer vesical.....</i>	29
1.1.2.1 Tratamiento intravesical .....	29
1.1.2.2 Tratamiento sistémico .....	29
1.1.3 <i>Cistectomía radical con derivación urinaria: indicaciones, tipos y alternativas.....</i>	30
1.1.3.1 Cistectomía radical.....	30
1.1.3.2 Derivaciones urinarias.....	30
1.1.3.3 Alternativas a la cistectomía radical .....	37
1.1.4 <i>Impacto de la cistectomía radical en la calidad de vida y complicaciones a largo plazo .....</i>	38
1.1.4.1 Impacto en la calidad de vida.....	38
1.1.4.2 Complicaciones secundarias a la derivación urinaria.....	39
1.2 METABOLISMO ÓSEO Y RIESGO DE FRACTURA.....	41
1.2.1 <i>Regulación del metabolismo óseo: remodelado óseo, homeostasis del calcio y papel hormonal.....</i>	41
1.2.1.1 El proceso de remodelado óseo.....	41
1.2.1.2 El sistema RANKL-RANK-OPG .....	42
1.2.1.3 El papel de las hormonas en el remodelado óseo .....	43
1.2.2 <i>Osteoporosis, fracturas por fragilidad y fracturas vertebrales: definición y relevancia clínica.....</i>	44
1.2.2.1 Osteoporosis: Definición y prevalencia.....	44
1.2.2.2 Fracturas por fragilidad.....	47
1.2.2.3 Fracturas vertebrales .....	48
1.2.3 <i>Factores de riesgo generales para la pérdida ósea y fracturas.....</i>	48
1.2.4 <i>Relevancia clínica de las fracturas: Mortalidad asociada e impacto económico .....</i>	48
1.3 EVALUACIÓN DE LA SALUD ÓSEA .....	50
1.3.1 <i>Herramientas diagnósticas radiológicas disponibles .....</i>	50
1.3.1.1 Valoración de la densidad mineral ósea o masa ósea.....	50
1.3.1.2 Trabecular Bone Score (TBS): evaluación microestructural .....	51
1.3.1.3 Valoración radiológica de fracturas vertebrales .....	52
1.3.2 <i>Pruebas de laboratorio.....</i>	53
1.3.3 <i>Valoración del riesgo de fractura: algoritmo FRAX ® .....</i>	54
1.4 IMPACTO DE LA DERIVACIÓN URINARIA EN LA SALUD ÓSEA .....	56
1.4.1 <i>Evidencia emergente en diferentes pruebas diagnósticas .....</i>	56
1.4.2 <i>Riesgo de fractura en pacientes con derivaciones urinarias .....</i>	57
1.4.3 <i>Comparación con la población general y otros grupos de riesgo.....</i>	58
1.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS ALTERACIONES ÓSEAS EN PACIENTES CON DERIVACIONES URINARIAS .....	61
1.5.1 <i>Acidosis metabólica: definición y fisiopatología.....</i>	61
1.5.1.1 Factores de riesgo para desarrollar acidosis metabólica .....	62
1.5.1.2 Diagnóstico de la acidosis metabólica .....	63
1.5.1.3 Tratamiento de la acidosis metabólica .....	64
1.5.2 <i>Impacto de la acidosis en la resorción y formación ósea .....</i>	64
1.5.3 <i>Otros factores de riesgo .....</i>	66
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>70</b>
2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	71
2.2 HIPÓTESIS PRINCIPAL .....	72

<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	74
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	74
<b>4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES .....</b>	<b>75</b>
4.1 CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS .....	76
4.1.1 <i>Revisiones sistemáticas</i> .....	76
Estudio 1. Revisión sistemática sobre la acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias.....	76
Estudio 2. Revisión sistemática sobre salud ósea en pacientes con derivaciones urinarias.....	77
4.1.2 <i>Estudios observacionales originales</i> .....	77
Estudio 3 (cohorte A). Estudio de acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias.....	77
Estudio 4 (cohorte B). Estudio de salud ósea en varones con derivaciones urinarias .....	78
4.2 PUBLICACIÓN DEL ESTUDIO 2.....	79
4.3 PUBLICACIÓN DEL ESTUDIO 3.....	95
<b>5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>
5.1 EVIDENCIA DE LA LITERATURA SOBRE LA SALUD ÓSEA Y ALTERACIONES METABÓLICAS DE LOS PACIENTES CON CISTECTOMÍA RADICAL Y DERIVACIONES URINARIAS ILEALES.....	106
5.1.1 <i>Resultados del estudio 1</i> .....	106
5.1.1.1 Prevalencia de acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias .....	106
5.1.1.2 Métodos diagnósticos de acidosis metabólica.....	106
5.1.1.3 Factores relacionados con la aparición de acidosis metabólica.....	107
5.1.1.4 Tratamiento de la acidosis metabólica .....	108
5.1.2 <i>Resultados del estudio 2</i> .....	109
5.1.2.1 Osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea .....	109
5.1.2.2 Factores de riesgo de osteoporosis y fractura .....	109
5.2 RESULTADOS SOBRE LA SALUD ÓSEA Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN NUESTRA COHORTE DE PACIENTES CON CISTECTOMÍA RADICAL Y DERIVACIONES URINARIAS .....	112
5.2.1 <i>Resultados del estudio 3</i> .....	112
5.2.1.1 Características demográficas de la cohorte A .....	112
5.2.1.2 Prevalencia de acidosis metabólica .....	112
5.2.1.3 Factores de riesgo de acidosis metabólica.....	112
5.2.1.4 Diferencias entre los pacientes con y sin acidosis metabólica.....	113
5.2.2 <i>Resultados del estudio 4</i> .....	116
5.2.2.1 Características demográficas de la cohorte B .....	116
5.2.2.2 Alteraciones de la densidad mineral ósea, la microarquitectura trabecular ósea y prevalencia de fracturas vertebrales.....	117
5.2.2.3 Relación entre valores de densidad mineral ósea y Trabecular Bone Score.....	117
5.2.2.4 Comparativa entre el grupo con osteoporosis y el resto de los grupos.....	118
5.2.2.5 Comparativa entre el grupo con TBS degradado y el resto de los grupos .....	118
5.2.2.6 Riesgo de fractura a 10 años determinado por FRAX® .....	120
5.2.2.7 Factores de riesgo de alteraciones en la salud ósea .....	121
5.2.2.8 Relación de diferentes factores de riesgo con parámetros óseos .....	122
5.2.2.9 Acidosis metabólica y su impacto en la salud ósea.....	125
<b>6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN .....</b>	<b>129</b>
6.1 CONSIDERACIONES GENERALES DE LA SALUD ÓSEA EN PACIENTES CON DERIVACIONES URINARIAS ILEALES .....	130
6.2 VARIABLES DE LA SALUD ÓSEA EN NUESTRA POBLACIÓN Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA .....	131
6.2.1 <i>Densidad mineral ósea</i> .....	131
6.2.2 <i>Microarquitectura trabecular ósea</i> .....	131
6.2.3 <i>Relación entre Densidad mineral ósea y Trabecular Bone Score</i> .....	132
6.2.4 <i>Fracturas vertebrales</i> .....	132
6.2.5 <i>Estimación del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®</i> .....	133

<b>6.3 IMPLICACIONES DE LA ACIDOSIS METABÓLICA EN LA SALUD ÓSEA.....</b>	<b>133</b>
<i>6.3.1 Problemática en el diagnóstico de la acidosis metabólica .....</i>	<i>134</i>
<i>6.3.2 Prevalencia de acidosis metabólica.....</i>	<i>134</i>
<i>6.3.3 Factores de riesgo de acidosis metabólica .....</i>	<i>134</i>
<i>6.3.4 Relación entre la acidosis metabólica y el hueso .....</i>	<i>135</i>
<i>6.3.5 Relación entre acidosis metabólica y otros parámetros de laboratorio.....</i>	<i>135</i>
<b>6.4 OTROS FACTORES DE RIESGO DE DETERIORO DE LA SALUD ÓSEA .....</b>	<b>136</b>
<i>6.4.1 Edad .....</i>	<i>136</i>
<i>6.4.2 Índice de masa corporal .....</i>	<i>136</i>
<i>6.4.3 Antecedente de fractura por fragilidad.....</i>	<i>137</i>
<i>6.4.4 Enfermedad renal crónica .....</i>	<i>137</i>
<i>6.4.5 Valores de hemoglobina.....</i>	<i>137</i>
<i>6.4.6 Alteraciones de los niveles de 25-hidroxivitamina D, Hormona paratiroidea y otros parámetros hormonales.....</i>	<i>138</i>
<i>6.4.7 Sexo femenino .....</i>	<i>138</i>
<i>6.4.8 Tipo de derivación urinaria.....</i>	<i>139</i>
<b>6.5 IMPLICACIONES CLÍNICAS DE NUESTRA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>139</b>
<b>6.6 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>141</b>
<i>6.6.1 Limitaciones del estudio 1 .....</i>	<i>141</i>
<i>6.6.2 Limitaciones del estudio 2 .....</i>	<i>141</i>
<i>6.6.3 Limitaciones del estudio 3 .....</i>	<i>142</i>
<i>6.6.4 Limitaciones del estudio 4 .....</i>	<i>142</i>
<b>6.7 FORTALEZAS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>143</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>145</b>
<i>Objetivo principal .....</i>	<i>146</i>
<i>Objetivos secundarios .....</i>	<i>147</i>
<b>8. LINEAS DE FUTURO .....</b>	<b>148</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>151</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>172</b>
10.1 PUBLICACIÓN DEL ESTUDIO 1 .....	173

# RESUMEN

## Introducción

Los pacientes sometidos a cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) ileal presentan un riesgo elevado de fracturas por fragilidad respecto a la población general. A pesar de esta evidencia, la evaluación de la salud ósea en esta población continúa siendo poco habitual y los mecanismos fisiopatológicos implicados no están completamente definidos. Entre los posibles factores contribuyentes, la acidosis metabólica (AM) se ha postulado como un determinante clave en este proceso, aunque no ha sido claramente demostrado.

## Justificación

Teniendo en cuenta la evidencia limitada, resulta necesaria una evaluación multidimensional que permita caracterizar la salud ósea e investigar el papel de la AM en su fisiopatología.

## Objetivo

Evaluar de forma integral la salud ósea y el impacto de la AM en pacientes con DUs ileales tras CR, combinando estudios observacionales y revisiones sistemáticas para obtener una visión clínica y científica más completa.

## Material y métodos

Se desarrollaron cuatro estudios:

- Dos **revisiones sistemáticas** (una sobre AM y otra sobre salud ósea) siguiendo las directrices PRISMA.
- Dos **estudios observacionales**, transversales y unicéntricos:
  - *Cohorte A* (n=133: 118 hombres y 15 mujeres): evaluación de la prevalencia de AM, sus factores de riesgo y su repercusión en perfiles metabólicos. La edad media fue de 70.89 años, con un seguimiento medio tras la cirugía de 55.24 meses.
  - *Cohorte B* (n=112, solo varones): análisis integral de salud ósea mediante densidad mineral ósea (DMO), microarquitectura trabecular (TBS), morfometría vertebral (VFA) y riesgo de fractura a 10 años (FRAX®). La mediana de edad fue de 71 años, con un seguimiento postoperatorio de 34.76 meses. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04153227).

## Resultados

Las **revisiones sistemáticas** confirmaron que la AM es una alteración frecuente tras la CR, con gran heterogeneidad diagnóstica, evidenciando un mayor riesgo de pérdida ósea y fracturas en pacientes con DUs frente a la población general.

En la **Cohorte A**, la AM se detectó en el 12% de los pacientes, siendo el deterioro de la función renal su principal factor asociado (Odds ratio (OR)=0.914, IC 95%: 0.878–0.950; p<0.0001). La AM se relacionó con alteraciones significativas en los perfiles hematológico, lipídico y proteico.

En la **Cohorte B**, el 32.1% presentó osteoporosis y el 40.2% un TBS degradado. Solo el 12.5% tenía valores normales en ambos parámetros. Notablemente, el 46.1% de los pacientes con DMO normal presentó alteración en el TBS. Se identificaron fracturas vertebrales morfométricas en el 9.8%. Las medianas de FRAX para fractura osteoporótica mayor y fractura de cadera fueron del 3.9% y 1.35%, respectivamente. La edad (OR=1.11, IC 95%:1.02-1.20; p=0.011) y el IMC (OR=0.73, IC 95%:0.62-0.86; p<0.001) se asociaron de forma independiente con osteoporosis, mientras que la creatinina sérica (OR=2.11, IC 95%:1.08-4.11; p=0.028), el IMC (OR=0.91, IC 95%:0.83-0.99; p=0.041) y los antecedentes de fracturas previas (OR=5.23, IC 95%:2.08-13.13; p<0.001) lo hicieron con TBS degradado. La AM, presente en el 14.3%, mostró alteraciones bioquímicas compatibles con aumento de resorción ósea, pero no se asoció significativamente con el deterioro óseo ni se comportó como factor de riesgo independiente.

### **Conclusiones**

Los pacientes sometidos a CR con DU ileal presentan alteraciones metabólicas y óseas relevantes, frecuentemente infradiagnosticadas, con potenciales repercusiones clínicas significativas si no se detectan y abordan adecuadamente. La evaluación integral de la salud ósea revela una prevalencia elevada de osteoporosis y deterioro de la microarquitectura ósea, lo que se traduce en un mayor riesgo de fractura. Aunque la AM se asocia con desequilibrios bioquímicos, su impacto directo sobre el hueso parece limitado. Estos hallazgos apoyan la necesidad de implementar protocolos estandarizados de cribado y seguimiento específico a nivel óseo y metabólico para reducir el riesgo de fracturas y otras alteraciones secundarias en esta población de riesgo.

# ABSTRACT

## Introduction

Patients undergoing radical cystectomy (RC) with ileal urinary diversion (UD) face an increased risk of bone fractures compared to the general population. Despite this evidence, bone health assessment in UD population remains uncommon and the underlying pathophysiological mechanisms are not yet fully understood. Among the potential contributing factors, metabolic acidosis (MA) has been proposed as a key determinant in this process, although its role has not been clearly demonstrated.

## Rationale

Given the limited available evidence, a multidimensional assessment is required to better characterize bone health and investigate the role of MA in its pathophysiology.

## Objective

To comprehensively evaluate bone health and the impact of MA in patients with ileal UD following RC, combining observational studies and systematic reviews to obtain a more complete clinical and scientific understanding.

## Materials and Methods

Four studies were conducted:

- Two systematic reviews (on MA and bone health, respectively), performed in accordance with PRISMA guidelines.
- Two cross-sectional, single-center observational studies:
  - **Cohort A** (n=133; 118 men and 15 women): assessment of MA prevalence, associated risk factors, and its impact on metabolic profiles. The mean age was 70.89 years, with a mean postoperative follow-up of 55.24 months.
  - **Cohort B** (n=112; men only): comprehensive bone health assessment including bone mineral density (BMD), trabecular bone score (TBS), vertebral fracture assessment (VFA), and 10-year fracture risk estimation using the FRAX® tool. The median age was 71 years, with a median follow-up of 34.76 months. Study registered at ClinicalTrials.gov (NCT04153227).

## Results

The systematic reviews confirmed that MA is a prevalent disorder after RC, characterized by marked diagnostic heterogeneity, and revealed an increased risk of bone loss and fractures in patients with UD compared to the general population.

In **cohort A**, MA was detected in 12% of patients and was primarily associated with impaired renal function ( $OR=0.914$ ; 95% CI: 0.878–0.950;  $p<0.0001$ ). MA was also associated with significant alterations in hematological, lipid, and protein metabolic profiles.

In **cohort B**, 32.1% of patients had osteoporosis and 40.2% had degraded TBS. Only 12.5% had normal values for both parameters. Notably, 46.1% of patients with normal BMD showed abnormal TBS. Morphometric vertebral fractures were identified in 9.8% of patients. The median FRAX scores for major osteoporotic fracture and hip fracture were 3.9% and 1.35%, respectively. Age (OR=1.11; 95% CI: 1.02–1.20; p=0.011) and BMI (OR=0.73; 95% CI: 0.62–0.86; p<0.001) were independently associated with osteoporosis, whereas serum creatinine (OR=2.11; 95% CI: 1.08–4.11; p=0.028), BMI (OR=0.91; 95% CI: 0.83–0.99; p=0.041), and prior fractures (OR=5.23; 95% CI: 2.08–13.13; p<0.001) were associated with degraded TBS. MA, present in 14.3% of patients, was linked to biochemical alterations consistent with increased bone resorption but showed no significant association with bone deterioration and did not emerge as an independent risk factor.

## Conclusions

Patients undergoing RC with ileal UD present with relevant metabolic and skeletal abnormalities that are often underdiagnosed, yet potentially clinically significant if left unrecognized and untreated. Comprehensive bone health evaluation revealed a high prevalence of osteoporosis and microarchitectural deterioration, translating into an increased risk of fracture. Although MA was associated with biochemical imbalances, its direct impact on bone integrity appeared limited. These findings underscore the importance of implementing standardized protocols for bone and metabolic screening and follow-up to mitigate fracture risk and prevent secondary complications in this vulnerable population.

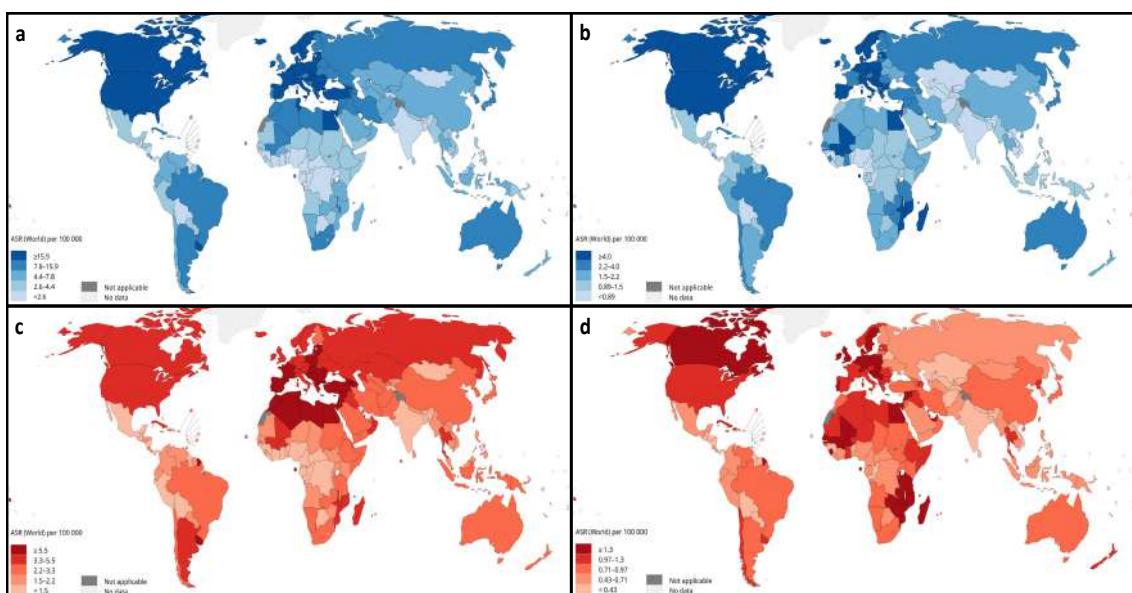
## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Cáncer de vejiga y tratamiento quirúrgico

### 1.1.1 Epidemiología, clasificación y diagnóstico del cáncer de vejiga

#### 1.1.1.1 Epidemiología

El Observatorio Global del Cáncer (*GLOBOCAN*) es un proyecto de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*IARC*) que proporciona estimaciones de incidencia y mortalidad para todos los cánceres a nivel mundial. En 2020, *GLOBOCAN* estimó que el tumor vesical fue el décimo cáncer más frecuente con aproximadamente 573 000 casos nuevos diagnosticados y 213 000 muertes [1]. Las tasas de incidencia y mortalidad fueron aproximadamente 4 veces mayores en los hombres que en mujeres. En los hombres, el tumor vesical fue el sexto cáncer más común en todo el mundo (5% de todos los cánceres, excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y la novena causa principal de muerte por cáncer. En las mujeres ocupó el decimoséptimo puesto (1.5% de la incidencia de cáncer femenino) (*Figura 1*) [1,2].

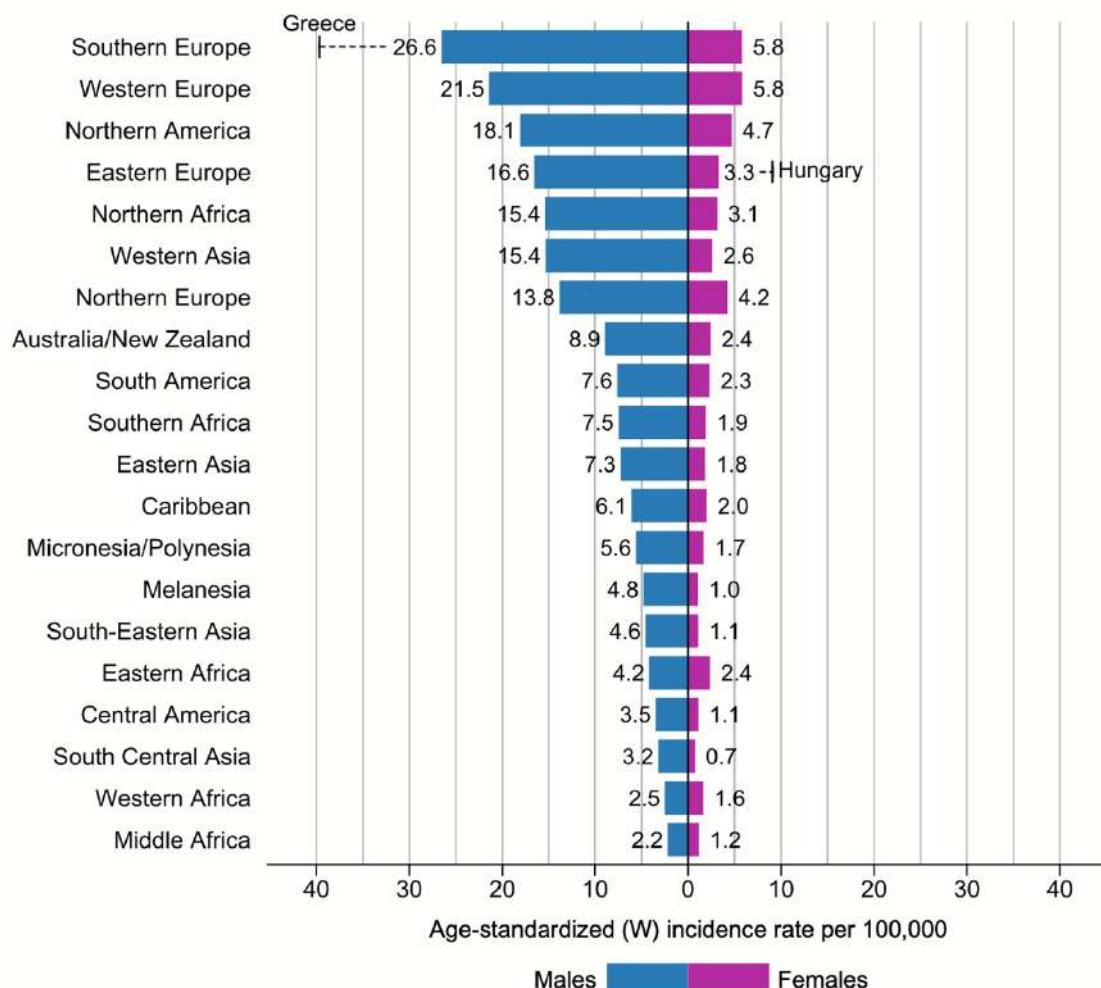


**Figura 1.** Mapa global de tasas de incidencia (estandarizadas por edad) para hombres (a) y mujeres (b) y de mortalidad para hombres (c) y mujeres (d) en 2020. Fuente: Jubber et al. Eur Urol 2023 [2].

Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga pueden variar entre países debido a diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico y las variaciones en el acceso y la prestación de atención médica. Las tasas de incidencia más altas se observan en el mundo desarrollado: en ambos sexos, fueron más altas en el sur de Europa (Grecia, España e Italia), Europa occidental (Bélgica y los Países Bajos) y América del Norte. Si diferenciamos por sexo, las tasas más altas en mujeres y hombres se encontraron en Hungría y Grecia, respectivamente [1] (*Figura 2*).

En España, durante el año 2020, los nuevos casos de tumor vesical en pacientes mayores de 65 años casi triplicaron a los de menores de 65 años (*Tabla 1*). Para todas las edades, la ratio de incidencia hombre/mujer fue de 4/1. Los hombres mayores de 65 años fueron

los que sufrieron más muertes a consecuencia de este tumor, casi cuadruplicando el número de mujeres fallecidas en esta misma franja de edad [3].

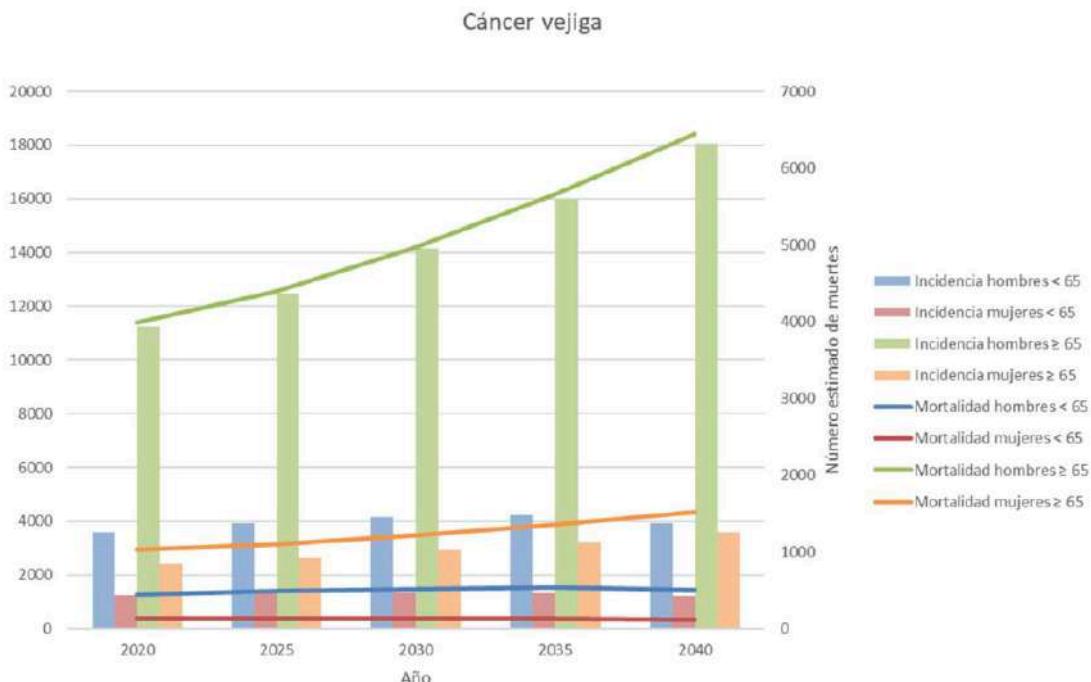


**Figura 2.** Tasas de incidencia para el cáncer de vejiga en 2020 específicas para cada región estandarizadas por edad y sexo. Las tasas se muestran en orden descendente. Fuente: Sung et al. GLOBOCAN 2020 [1].

Las predicciones de GLOBOCAN prevén que para el año 2040 en España se produzca un aumento de la incidencia global del 44.8% de tumor vesical, debido principalmente a un aumento de casos en los mayores de 65 años (*Figura 3*) [3]. Para los menores de 65 años la incidencia se mantendrá prácticamente estable. De igual forma, al analizar la mortalidad estimada para 2040 encontramos un aumento del 53.8%, debido fundamentalmente a los hombres de más de 65 años, llegando al 61.5% [3].

**Tabla 1.** Incidencia y mortalidad del tumor vesical en España en año 2020 y proyección en el año 2040. Fuente: Gómez-Palomo et al. Actas Urol Esp 2022 [3].

	< 65 años				≥ 65 años			
	Incidencia		Mortalidad		Incidencia		Mortalidad	
	2020	2040 (%)	2020	2040 (%)	2020	2040 (%)	2020	2040 (%)
Vejiga	4.832	5.156 (+7%)	564	621 (+10%)	13.680	21.658 (+58%)	5.021	7.968 (+59%)
Hombres	3.587	3.934 (+10%)	440	501 (+14%)	11.251	18.061 (+61%)	3.993	6.449 (+61%)
Mujeres	1.245	1.221 (-2%)	124	120 (-3%)	2.429	3.598 (+48%)	1.028	1.519 (+48%)



**Figura 3.** Evolución de la incidencia y la mortalidad del cáncer de vejiga en España según año, sexo y rangos de edad. Fuente: Gómez-Palomo et al. Actas Urol Esp 2022 [3].

### 1.1.1.2 Factores de riesgo

La IARC ha informado de múltiples factores de riesgo, siendo la mayoría factores externos. En 2023, Jubber et al.[2] realizaron una revisión sistemática contemporánea de la epidemiología del cáncer de vejiga.

#### Genética.

Los antecedentes familiares parecen tener poco impacto en el desarrollo de este tumor y tampoco se ha relacionado ninguna alteración genética clínicamente relevante con el cáncer de vejiga, por lo que no hay evidencia suficiente para respaldar el cribado genético del cáncer vesical [4].

#### Tabaco.

Los patrones geográficos y temporales parecen reflejar que el tabaco es el factor de riesgo más frecuente. Aproximadamente el 50% de los casos de cáncer vesical son causados por este factor [5], demostrando un riesgo entre dos y tres veces mayor que la población general tanto en hombres como mujeres [6]. Este riesgo aumenta con la duración e intensidad del tabaquismo [7]. Aunque este riesgo disminuye con el tiempo desde que se deja de fumar, sigue siendo mayor en los exfumadores que en los no fumadores [8].

#### Exposición ocupacional

La exposición ocupacional a carcinógenos es el segundo factor de riesgo más frecuente en los países industrializados. Se estima que hasta el 5.7% de casos nuevos diagnosticados se deben esta causa [9]. La exposición ocupacional a aminas aromáticas y otras sustancias químicas, que afectan a los trabajadores de las industrias de pintura, caucho o aluminio son los factores ocupacionales principales, aunque no son los únicos [2].

### **Miscelánea**

La infección por *Schistosoma Haematobium* (especialmente frecuente en partes del norte y África subsahariana) y la contaminación por arsénico en el agua potable pueden ser causas importantes en algunas poblaciones [10]. Además, existe la evidencia emergente de que factores dietéticos específicos, interacciones entre genes y factores de medioambientales, cambios en el microbioma intestinal y urinario (disbiosis) y la irradiación a nivel pélvico también tienen cierta influencia [2].

#### **1.1.1.3 Sistemas de estadioaje y clasificación patológica del tumor vesical.**

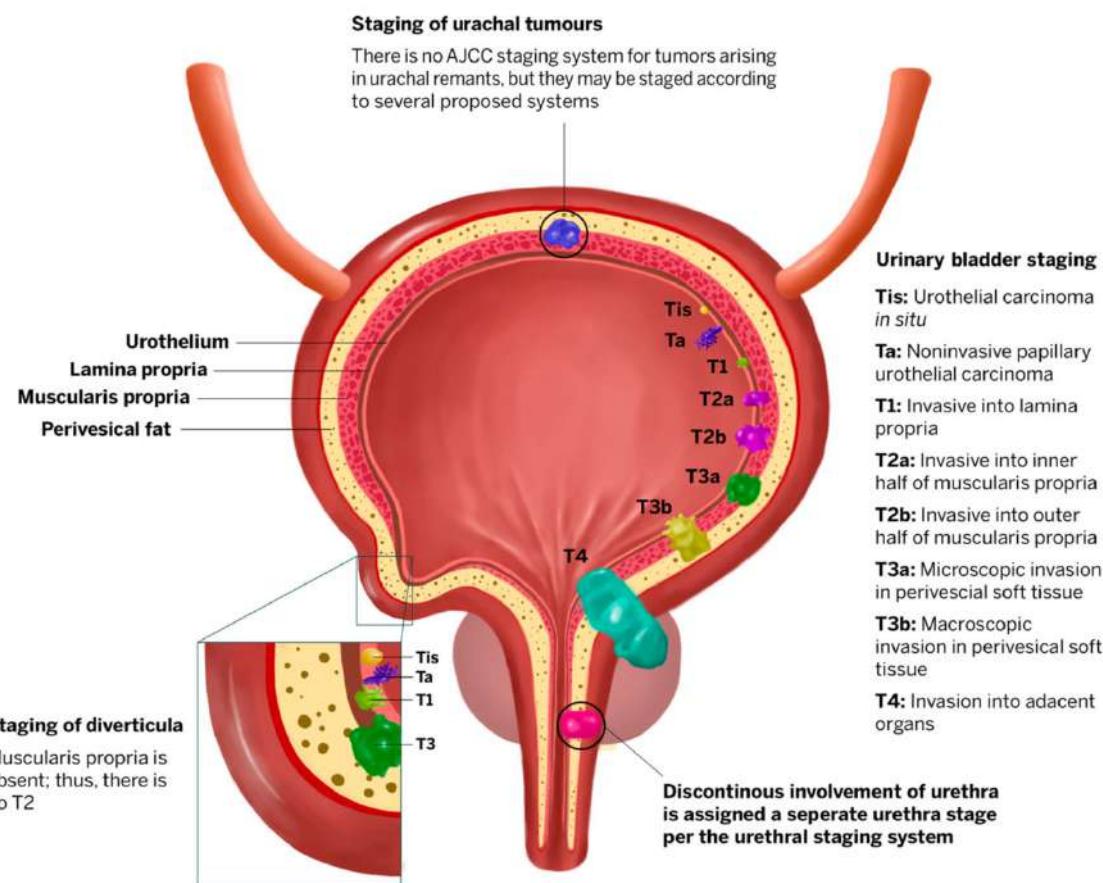
##### **1.1.1.3.1 Clasificación TNM del tumor vesical (Tumor, Nódulos, Metástasis).**

El estadio del tumor sigue siendo uno de los factores pronósticos y predictivos más importantes tanto para patólogos como para médicos. Se realiza mediante la clasificación TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis). La última clasificación TNM del tumor vesical aprobada por la Union International Contre le Cancer (UICC) se realizó en 2017 (*Tabla 2*)[11] y se representa gráficamente en la *Figura 4*.

**Tabla 2. Clasificación TNM del tumor vesical.**

<b>T- Tumor primario</b>	
<b>Tx</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No hay evidencia del tumor primario
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar no invasivo
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
<b>T2</b>	Tumor que invade la capa muscular <ul style="list-style-type: none"> <li><b>T2a</b> El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)</li> <li><b>T2b</b> El tumor invade el músculo profundo (mitad externa)</li> </ul>
<b>T3</b>	Tumor que invade el tejido perivesical <ul style="list-style-type: none"> <li><b>T3a</b> Microscópicamente</li> <li><b>T3b</b> Macroscópicamente (masa extravesical)</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor que invade estructuras vecinas <ul style="list-style-type: none"> <li><b>T4a</b> Invade estroma prostático, vesículas seminales, útero o vagina</li> <li><b>T4b</b> Invade la pared pélvica o abdominal</li> </ul>
<b>N- Ganglios linfáticos regionales</b>	
<b>Nx</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	Sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos
<b>N1</b>	Metástasis en un solo ganglio linfático en la pelvis verdadera*
<b>N2</b>	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos en la pelvis verdadera*
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ilíacos comunes
<b>M- Metástasis a distancia</b>	
<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis en ganglios linfáticos no regionales
<b>M1b</b>	Metástasis a distancia en otras localizaciones

\* *Pelvis verdadera:* Ganglios hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros.



**Figura 4.** Descripción general de la estadificación de los tumores que surgen de la vejiga urinaria, el divertículo vesical y los restos de uraco. Fuente: Magers et al. Staging of bladder cancer. Histopathology 2019 [12].

A nivel práctico de cara a realizar un tratamiento específico clasificamos el tumor vesical en tres categorías:

- **Tumor vesical no músculo-invasivo (TVNMI).**

Se consideran TVNMIs aquellos tumores confinados a la mucosa (Ta) o que invaden la lámina propia/submucosa (T1). El Carcinoma *in situ* (Cis), que se encuentra confinado a la mucosa, también estaría incluido dentro de esta clasificación.

Este grupo representa aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados de tumor vesical. En pacientes más jóvenes (< 40 años) este porcentaje puede ser aún mayor [13]. Tienen una alta prevalencia debido a presentar en muchos casos una mayor supervivencia a largo plazo y una menor mortalidad cáncer-específica en comparación con los pacientes con enfermedad músculo-invasiva (T2-4) [14].

- **Tumor vesical músculo-invasivo (TVM).**

Aproximadamente el 20% de los TVNMIs de alto riesgo progresarán a un TVMI a los cinco años y entre un 20-25% de los pacientes que son diagnosticados un tumor vesical (diagnóstico “de novo”) presentan infiltración de la capa muscular [15]. Los pacientes con TVMI originados de la progresión de un TVNMI de alto riesgo presentan peor pronóstico y peor supervivencia que los diagnosticados de novo [16,17].

- **Tumor vesical metastásico.**

Solo el 5% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico del tumor vesical, pero aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan TVMI experimentarán una progresión a enfermedad metastásica dentro de los dos años posteriores al tratamiento o la exéresis de la vejiga [18].

#### 1.1.1.3.2 Sistemas de clasificación histológica.

##### **Grado**

En 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó el grado del carcinoma urotelial en diferentes categorías en distintos grados según la madurez celular: Grado 1 (G1), grado 2 (G2) y grado 3 (G3). En 2004, la misma entidad publicó un sistema de clasificación histológica que incluía la neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno, el carcinoma papilar no invasivo de bajo grado (BG) y el de alto grado (AG). Este sistema se incluyó en las clasificaciones actualizadas del 2016/2022 [19] y proporciona una estratificación diferente en comparación con la clasificación de 1973, reclasificando a los pacientes en las nuevas categorías [20].

##### **Carcinoma in situ**

El Cis es un carcinoma urotelial no invasivo, plano, intraepitelial y de AG. Este tipo de tumor puede pasar desapercibido o ser malinterpretado como una lesión inflamatoria durante la cistoscopia, por lo que la toma de biopsias es de suma importancia para el diagnóstico diferencial. El Cis suele ser multifocal y puede aparecer en la vejiga, el tracto urinario superior (vía urinaria alta), los ductos prostáticos y la uretra [21].

##### **Subtipos de carcinoma urotelial.**

El carcinoma urotelial constituye el subtipo histológico más común de todos los tumores vesicales, mientras que los tumores de vejiga no uroteliales representan menos del 5% de todos los tumores del tracto genitourinario. Aunque el carcinoma urotelial puro es el tumor más frecuente, las variantes o subtipos histológicos pueden llegar a representar entre el 5 y el 25% de todos los tumores vesicales [22–24]. En la nueva clasificación de la OMS de 2022, todos los subtipos histológicos se consideran de AG [19].

#### 1.1.1.4 Diagnóstico del tumor vesical

##### **Diagnóstico clínico**

La hematuria macroscópica es el síntoma más frecuente [25]. Se puede sospechar la presencia de Cis en pacientes con sintomatología del tracto urinario inferior, especialmente con síntomas irritativos. Es fundamental realizar una correcta historia clínica centrada en la sintomatología del paciente y los factores de riesgo relacionados.

##### **Diagnóstico radiológico**

###### **Ecografía renovesical**

La ecografía es una prueba no invasiva que tiene una sensibilidad moderada a la hora de detectar una amplia gama de alteraciones del tracto urinario superior e inferior, con lo que es una prueba válida para hacer el despistaje inicial. Esta prueba permite la caracterización de masas renales, la detección de ectasia renal y la visualización de masas intravesicales.

### *Tomografía axial computarizada*

La urografía por tomografía axial computerizada (TAC / Uro-TAC) se utiliza especialmente para detectar tumores papilares en el tracto urinario superior, que se visualizan por defectos de llenado o la presencia de hidronefrosis secundaria [26]. En los tumores de vejiga con invasión de la capa muscular ( $\geq$  cT2) y en los tumores del tracto urinario superior, la TAC proporciona información sobre el estado de los ganglios linfáticos locorregionales/distales y de los órganos vecinos.

### *Resonancia magnética nuclear.*

Aún no se ha establecido el papel de la resonancia magnética multiparamétrica en el diagnóstico y estadificación del cáncer de vejiga. Recientemente se ha publicado una metodología estandarizada mediante el sistema VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) en pacientes con tumor vesical, pero requiere mayor validación [27]. Una revisión sistemática ha demostrado que este sistema puede diferenciar con precisión los TVNMI de los TVMIs, con altas tasas de concordancia entre observadores [28].

### ***Diagnóstico por pruebas urinaria.***

#### *Citología de orina*

La citología de orina es el examen de muestras de orina para detectar células cancerosas exfoliadas de la mucosa. Puede ser realizada mediante lavado vesical (cistoscopia) o por micción espontánea. Esta prueba tiene una alta sensibilidad en los tumores de AG o G3 (84%), pero una baja sensibilidad en los tumores de BG o G1 (16%) [29]. La sensibilidad en la detección del Cis con la citología de orina varía del 28% al 100% [30]. La citología es útil como complemento de la cistoscopia, en pacientes con tumores de AG, pero no está diseñada para detectar tumores de BG. Una citología urinaria miccional positiva puede indicar la presencia de un carcinoma urotelial en cualquier parte del tracto urinario. Sin embargo, una citología negativa no excluye su presencia.

#### *Marcadores moleculares urinarios.*

Debido a la baja sensibilidad de las citologías de orina en los tumores de BG o G1, se han desarrollado numerosas pruebas o marcadores urinarios [31]. El objetivo de estos marcadores en el futuro, a medida que aparezca más evidencia disponible, es poder ser utilizados en el cribado de la población de riesgo, en la detección primaria tras la aparición de síntomas que hagan sospechar de la presencia de un tumor vesical, en la vigilancia activa y en el seguimiento del TVNMI.

#### ***Cistoscopia***

La cistoscopia es una prueba que sirve para visualizar de forma directa el interior de la vejiga y la uretra. Se realiza de forma habitual como un procedimiento ambulatorio mediante un cistoscopio flexible. Durante su realización es importante describir todas las características macroscópicas en caso de visualizarse tumor (localización, tamaño, número de lesiones y apariencia) y anomalías de la mucosa. Se puede realizar el estudio de la citología de orina por lavado como complemento de la cistoscopia para detectar tumores de AG.

### **Resección transuretral**

La resección transuretral (RTU) es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo que se realiza mediante un resector y un cistoscopio a través de la uretra. El objetivo de esta intervención es establecer un diagnóstico y estadificación patológica precisos mediante la toma de muestras/biopsias del tumor y eliminar por completo todas las lesiones intravesicales visibles, por lo que con la RTU ya estamos iniciando un tratamiento.

#### **1.1.1.5 Predicción de recidiva y progresión del TVNMI.**

Para poder facilitar ciertas pautas de tratamiento, se recomienda estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en función de su probabilidad de progresión a una enfermedad músculo-invasiva. Las nuevas definiciones de grupos de riesgo proporcionadas por la Asociación Europea de Urología (EAU) para el TVNMI en 2021 se apoyan en el análisis de factores pronósticos y predicen los riesgos de progresión de forma individualizada a corto y a largo plazo [32] (*Tabla 3*).

**Tabla 3.** Composición clínica de los grupos de factores de riesgo pronósticos de la EAU del TVNMI basados en la clasificación de la OMS 2004/2022 u OMS 1973 [32].

Grupo de riesgo	Definición
<b>Bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un tumor primario, único Ta/T1 BG/G1 de &lt;3cm de diámetro sin CIS en un paciente ≤70 años</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un tumor primario Ta BG/G1 sin CIS con UNO de los factores de riesgo adicionales* como máximo</li> </ul>
<b>Riesgo intermedio</b>	Pacientes sin CIS que no se incluyen en los grupos de bajo, alto o muy alto riesgo
<b>Alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Todos los T1 AG/G3 sin CIS, EXCEPTO aquellos incluidos en el grupo de muy alto riesgo</li> <li>▪ Todos los pacientes con CIS, EXCEPTO aquellos incluidos en el grupo de muy alto riesgo</li> </ul> <p><b>Estadificación y graduación con factores de riesgo adicionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ta BG/G2 o T1 G1, sin CIS con los 3 factores de riesgo</li> <li>▪ Ta AG/G3 o T1 BG sin CIS con al menos 2 factores de riesgo</li> <li>▪ T1 G2 sin CIS con al menos un factor de riesgo</li> </ul>
<b>Muy alto riesgo</b>	<p><b>Estadificación y graduación con factores de riesgo adicionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta AG/G3 y CIS con los 3 factores de riesgo</li> <li>• T1 G2 y CIS con al menos 2 factores de riesgo</li> <li>• T1 AG/G3 con CIS y al menos 1 factor de riesgo</li> <li>• T1 AG/G3 sin CIS con los 3 factores de riesgo</li> </ul>

\* Factores de riesgo adicionales: Edad >70 o múltiples tumores papilares o diámetro del tumor ≥3cm

## 1.1.2 Tratamiento médico del cáncer vesical

### 1.1.2.1 Tratamiento intravesical

#### Bacilo de Calmette-Guerin

El tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un tratamiento basado en la vacuna contra la tuberculosis, realizada a partir del cultivo de bacterias vivas atenuadas del *Mycobacterium bovis* que actúa como un inmunomodulador tras administrarse intravesicalmente a través de una sonda vesical. Morales et al. [33]. demostraron en 1976 su efectividad contra el TVNMI al administrar BCG intravesicalmente. En 1990 la *Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos* (FDA) aprobó el uso de BCG para el tratamiento del TVNMI [34] y este tratamiento ha demostrado ser útil para evitar tanto la recidiva como la progresión tumoral en este escenario [35,36].

La inmunoterapia con BCG intravesical modifica la respuesta inmunológica provocando una reacción inmunitaria local masiva caracterizada por la expresión inducida de citocinas y una migración de monocitos y granulocitos, así como células mononucleares a la pared vesical, que se traduce en la destrucción de las células cancerosas [37].

#### Quimioterapia intravesical

Se realiza mediante la administración de fármacos antitumorales dentro la vejiga a través de una sonda vesical para que desarrolle su efecto a nivel local. Existen diferentes fármacos investigados dentro de este apartado: Mitomicina C (MMC), gemcitabina, epirubicina y pirarubicina, siendo los dos primeros los más frecuentemente utilizados [38].

### 1.1.2.2 Tratamiento sistémico

#### Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento anticanceroso que utiliza medicamentos que se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral. En el campo del TVMI no metastásico se utiliza este tratamiento de forma neoadyuvante (previa a la cirugía) o adyuvante (posterior a la cirugía). Normalmente los regímenes de tratamiento se realizan mediante la asociación de diferentes fármacos. La gran mayoría están basados en combinaciones con cisplatino. Otras combinaciones que han sido estudiadas en este escenario son metotrexato-vinblastina-doxorrubicina-cisplatino (MVAC), cisplatino-gemcitabina, cisplatino-metotrexato, cisplatino-metotrexato-vinblastina, cisplatino-doxorrubicina y 5-fluoracilo-cisplatino [39].

#### Inmunoterapia sistémica

La inmunoterapia es un tratamiento farmacológico sistémico que tiene como objetivo cambiar el funcionamiento del propio sistema inmunitario del paciente para atacar las células cancerosas [40].

## **1.1.3 Cistectomía radical con derivación urinaria: indicaciones, tipos y alternativas**

### **1.1.3.1 Cistectomía radical**

La cistectomía radical (CR) estándar engloba la extirpación de la vejiga, la realización de la linfadenectomía pélvica y la confección de una derivación urinaria (DU) para la evacuación de la orina al exterior. La cirugía puede realizarse mediante vía abierta, laparoscopia o por robot.

En los ***hombres***, la CR estándar incluye la extirpación de la vejiga, la próstata, las vesículas seminales y los márgenes de los uréteres distales. En casos cuidadosamente seleccionados y que estén bien asesorados quirúrgicamente, se pueden plantear técnicas de preservación de la función sexual. Estos procedimientos parecen mejorar los resultados sexuales de la CR estándar sin comprometer los resultados oncológicos, pero hemos de estar seguros de que los pacientes no presenten tumor a nivel de la próstata, uretra prostática o cuello de la vejiga [41]. En algunos casos es mandatorio realizar una biopsia perioperatoria de la uretra para asegurarnos de la ausencia de tumor.

Históricamente, la CR estándar en ***mujeres*** incluía la extirpación de la vejiga, toda la uretra, la vagina adyacente, el útero y los uréteres distales. Los trastornos del suelo pélvico y la disfunción sexual/miccional son prevalentes después de la CR, por lo que se han desarrollado técnicas de conservación de órganos pélvicos con el objetivo de mejorar estos resultados [42]. Estas técnicas implican la conservación de los haces neurovasculares, la vagina, el útero, los ovarios o variaciones de cualquiera de las técnicas indicadas previamente. En pacientes seleccionadas han demostrado ser oncológicamente seguras, preservar la homeostasis hormonal (disminuyendo el riesgo de deterioro cognitivo, enfermedades cardiovasculares y pérdida de densidad ósea), reducir el prolapse uterino y mejorar los resultados funcionales [42].

La realización de la CR con DU estaría indicada realizarse en pacientes con TVMI (T2-T4aN0M0) [43], TVNMI de muy alto riesgo [44], TVNMI refractario a BCG o que no responden a BCG [44], Cis refractario a BCG [45] y tumores papilares extensos que no se pueden controlar o erradicar solo con la RTU o tratamiento intravesical.

### **1.1.3.2 Derivaciones urinarias**

La derivación urinaria (DU) busca crear una nueva forma de eliminar la orina del cuerpo después de haberse extirpado la vejiga. Para ello podemos abocar directamente los uréteres al abdomen (ureterostomía cutánea) o utilizar un segmento intestinal para reconstruir el tracto urinario, siendo esta última la más frecuente por presentar menores complicaciones infecciosas. La utilización de diferentes segmentos del tránsito intestinal ofrece múltiples recursos para posibilitar la conducción, el almacenamiento y la evacuación de la orina formada por los riñones de forma que se pueda reconstruir la vía urinaria de forma artificial. La utilización del intestino como material útil para la confección de la DU fue descrita hace más de un siglo y sigue aún en desarrollo [46]. Las DUs pueden clasificarse dependiendo de la localización en donde desemboca o evacúa la orina y de la continencia del segmento intestinal utilizado como reservorio.

Se han utilizado diferentes segmentos del tracto gastrointestinal para confeccionar la DU. Dependiendo del segmento utilizado, la continencia y del lugar donde se evacúa la orina, se han descrito multitud de tipos de DU (*Tabla 4*). El íleon distal es el segmento intestinal más utilizado, ya que los otros segmentos no son considerados de primera elección por la gravedad de la sintomatología secundaria a sus complicaciones metabólicas. Aun así, pueden ser valorados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, irradiación intestinal severa o con adherencias intestinales que imposibiliten la movilización quirúrgica del íleon y que no garanticen un correcto funcionamiento de la DU [47].

**Tabla 4.** Tipos de derivación urinaria dependiendo del tipo de segmento intestinal utilizado.

Segmento intestinal	No continente	Tipos de derivación		
		Continente		
		Ortotópica (neovejiga)	Heterotópica mucocutánea (Bolsas continentes)	Heterotópica vía digestiva
Estómago			Reservorio continente gástrico	
Yeyuno	Conducto yeyunal			
Íleon	Conducto ileal (Bricker)	Hautmann Camey II Kock ortotópico Studer Padovana Y-Shape Leuven N-Pouch FloRIN	Kock pouch	
íleo-cólico		Mainz III ortotópico Le Bag ortotópico Indiana ortotópico	Mainz I pouch (ileocecal) Le Bag pouch Indiana pouch (ileocecal/colon ascendente)	
Colon	Conducto colónico	Neovejiga colónica	Mainz III colon pouch	
Sigma		Neovejiga sigmoide		Ureterosigmoidostomía Mainz II recto-sigmoideo pouch Kock (ileon+sigma)

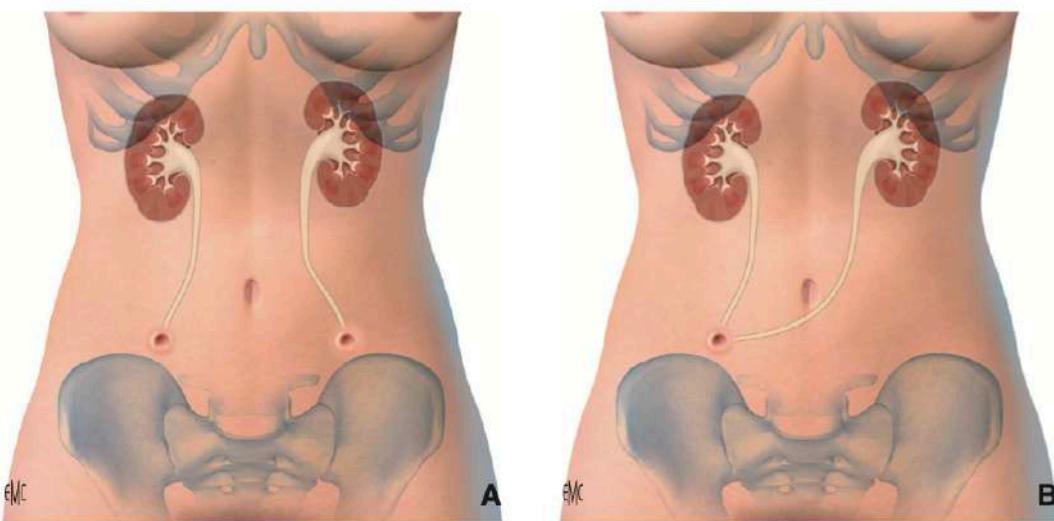
#### 1.1.3.2.1 Derivaciones urinarias no continentenses

En estas DUs, la orina fluye directamente hacia el exterior sin capacidad continente.

##### Ureterostomía cutánea

Se considera la forma más sencilla y simple de DU. El tiempo operatorio, la tasa de complicaciones, la pérdida de sangre, la tasa de transfusión, la estancia en cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria son menores en comparación con otros tipos de DU, por lo que es una buena opción en pacientes frágiles, con riñón único o con muchas comorbilidades [48]. En esta DU los uréteres se abocan directamente a la pared abdominal de manera bilateral (ureterostomía cutánea bilateral), con un uréter en cada

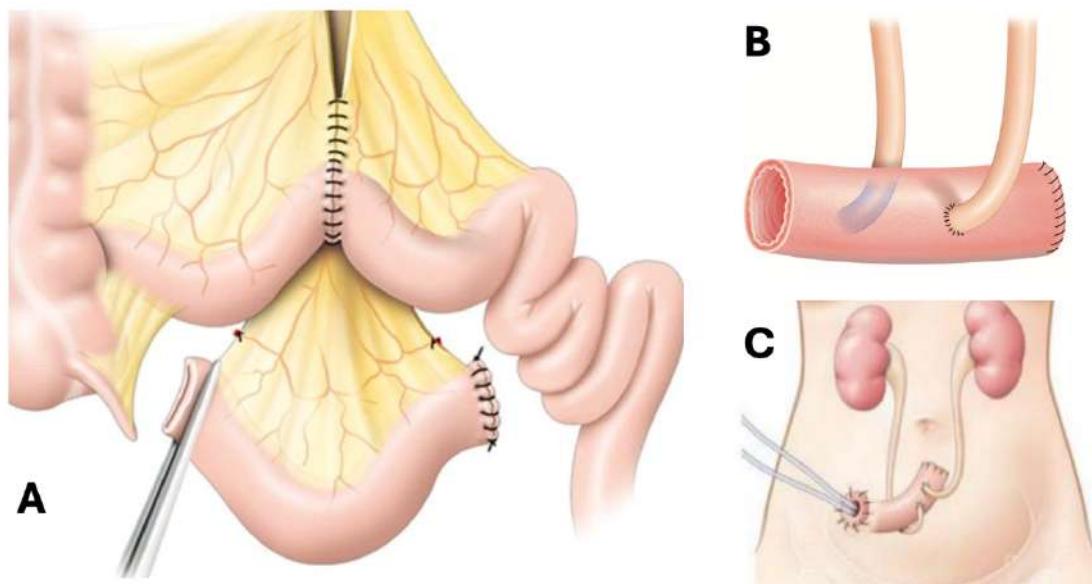
flanco, o de forma unilateral, mediante la creación de un estoma único contenido ambos uréteres con una configuración en “cañón de escopeta” (*Figura 5*).



**Figura 5.** Diferentes tipos de ureterostomía cutánea. (A) ureterostomía cutánea bilateral; (B) Ureterostomía cutánea unilateral en cañón de escopeta. Peurottes A et al. Derivaciones no continentales. EMC-Urología 2025; 57 (1):1-7 (Artículo E-41-213).

### Conducto ileal

El reservorio intestinal evacúa la orina a través de la pared abdominal (*urostomía*). El *conducto ileal* representa el método más común de DU, utilizándose en aproximadamente entre el 33-63% de los casos [48]. Se han descrito diferentes técnicas para la formación del conducto ileal, aunque la más conocida es la descrita por Eugene M. **Bricker** en el año 1950. Generalmente, se aísla un segmento de íleon distal de entre 15-20 cm, ubicado a unos 15 cm de la válvula ileocecal [48]. Una vez realizada la anastomosis intestinal, se movilizan los uréteres y se implantan en el extremo proximal del segmento, ubicando el estoma habitualmente por debajo y a la derecha del ombligo (*Figura 6*).

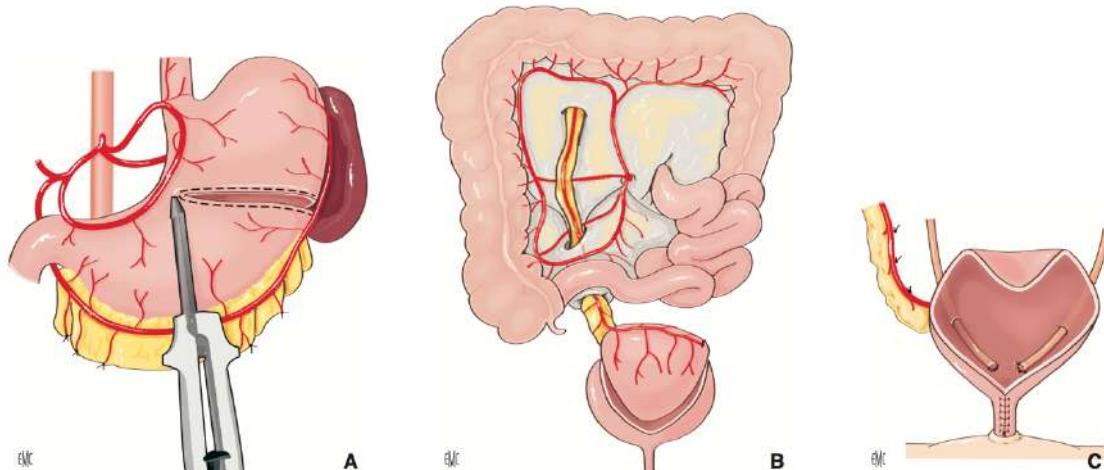


**Figura 6.** Creación de la ureteroileostomía tipo Bricker. (A) Aislamiento de segmento de íleon distal; (B) Anastomosis directa de ambos uréteres con el asa de Bricker; (C) Ubicación de la urostomía.

La creación de un conducto ileal es técnicamente más sencilla en comparación con los sistemas de sustitución vesical continentes, aunque más invasiva que la ureterostomía cutánea. Una de sus ventajas es que evita el uso de catéteres ureterales para mantener la permeabilidad de los uréteres. Entre las complicaciones precoces se incluyen las relacionadas con la resección intestinal, como la obstrucción, la dehiscencia de la anastomosis y el íleo paralítico, que pueden presentarse en hasta un 20% de los casos [48]. Entre las complicaciones tardías se han descrito la hernia paraestomal, la retracción o estenosis del estoma y el sangrado. Las infecciones del tracto urinario siguen siendo comunes en estos pacientes, aunque menos frecuentes que en la ureterostomía cutánea. Hasta un 80% de los pacientes pueden experimentar un deterioro de la función renal, lo cual desemboca en un 6% de mortalidad por insuficiencia renal (IR) terminal [47].

### **Conducto yejunal, gástrico o colónico**

La utilización de conductos confeccionados con otros segmentos del tracto gastrointestinal fue en su momento considerada una alternativa válida de DU en aquellos pacientes en los que el uso del íleon resultaba inviable, ya fuera por irradiación pélvica previa, cirugías abdominales anteriores o por enfermedades concomitantes. A pesar de las características particulares de estos segmentos, su uso en la práctica clínica actual es muy poco frecuente, debido a la alta tasa de complicaciones y al desequilibrio electrolítico que producen, en comparación con el íleon. El procedimiento quirúrgico para su construcción es técnicamente similar al del conducto ileal (*Figura 7*).



**Figura 7.** Creación de un reservorio gástrico. (A) Resección gástrica con pediculización de los vasos gastroepiploicos derechos; (B) La resección gástrica se baja a nivel de la pelvis y su pedículo se coloca en posición retroperitoneal; (C) Tubulización de la resección gástrica posterior para alargar la uretra. Chiron P et al. Derivaciones urinarias cutáneas continentes. EMC-Urología 2021; 53 (4): 1: 1-18 (Artículo E-41-214).

#### **1.1.3.2.2 Derivaciones urinarias continentes**

Las DUs continentes implican la integración de segmentos tanto del intestino delgado como del intestino grueso en el tracto urinario. El objetivo es recrear un tracto urinario inferior funcional, restaurando la capacidad de micción, almacenamiento, continencia y preservación de la función renal. La orina fluye a través de los uréteres y se almacena en una bolsa interna confeccionada con un segmento intestinal (reservorio) y se evacúa a través de autocateterismos mediante un catéter o sonda a nivel de la pared abdominal (DUs continentes heterotópicas) o a través de la uretra (DU ortotópica o neovejiga).

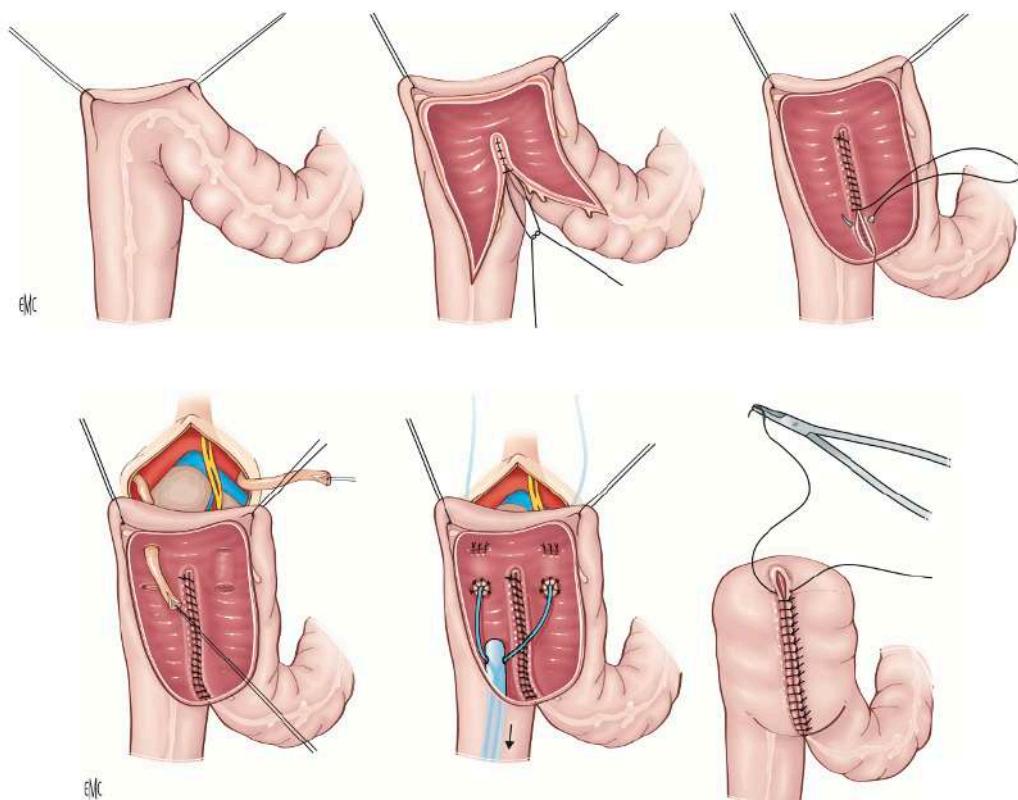
El método ideal de reconstrucción vesical debe incluir un mecanismo antirreflujo, mantener bajas presiones intraluminales, garantizar una continencia adecuada y utilizar segmentos intestinales con mínima capacidad de absorción. Las contraindicaciones absolutas para este tipo de reconstrucción incluyen la IR significativa, la disfunción hepática grave y las enfermedades inflamatorias intestinales. Entre las contraindicaciones relativas se encuentran los déficits cognitivos o funcionales importantes, así como haber recibido radioterapia abdominal o pélvica previa [49].

En términos generales, las DUs continentes pueden clasificarse en tres categorías:

### **Ureterosigmoidostomía**

Permite la eliminación de la orina a través de la evacuación intestinal. El procedimiento quirúrgico consiste en la inserción de los uréteres en el colon sigmoide con un mecanismo antirreflujo (*Figura 8*). Esta técnica requiere un esfínter anal competente y un colon sigmoide funcional, además de una función renal preservada y una dilatación ureteral mínima o ausente.

Esta técnica permite a los pacientes mantener la continencia y expulsar la orina por vía anal, eliminando la necesidad de estomas abdominales cateterizables o de DUs cutáneas. Actualmente ha caído en desuso, hasta prácticamente quedar abandonada, reservándose únicamente como última opción en casos seleccionados, debido al alto riesgo de alteraciones metabólicas, infecciones, incontinencia y aparición de neoplasias secundarias.



**Figura 8.** Conformación de ureterosigmoidostomía con colon sigmoide. Chiron P et al. Ureterosigmoidostomías. EMC-Uroología 2024; 56 (1): 1-16 (Artículo E-41-123).

### **Derivaciones continentes heterotópicas con reservorio cateterizable**

La orina se almacena en un reservorio creado quirúrgicamente y se evacúa mediante autosondaje. Estas técnicas, aunque complejas, ofrecen a pacientes seleccionados opciones de alta calidad de vida, especialmente cuando se preserva la continencia y se minimizan los riesgos metabólicos. La selección depende de factores anatómicos, funcionales y de la experiencia quirúrgica del equipo tratante. Entre ellas encontramos la *Kock Pouch* (con íleon terminal para construir un reservorio con válvula apezonada antirreflujo que permite vaciado mediante autosondaje), *Mainz Pouch* (con íleon y ciego, aprovechando la válvula ileocecal como mecanismo continente, incluso utilizando el apéndice como estoma cateterizable), *Mainz II* (rectosigma), *Mainz III* (colon ascendente y transverso), *Indiana pouch* (colon ascendente e íleon terminal), *Florida Pouch* (ciego, colon ascendente y transverso), *Miami Pouch* (variante del Florida pouch con configuración en U), etc.

### **Derivaciones continentes ortotópicas (neovejigas)**

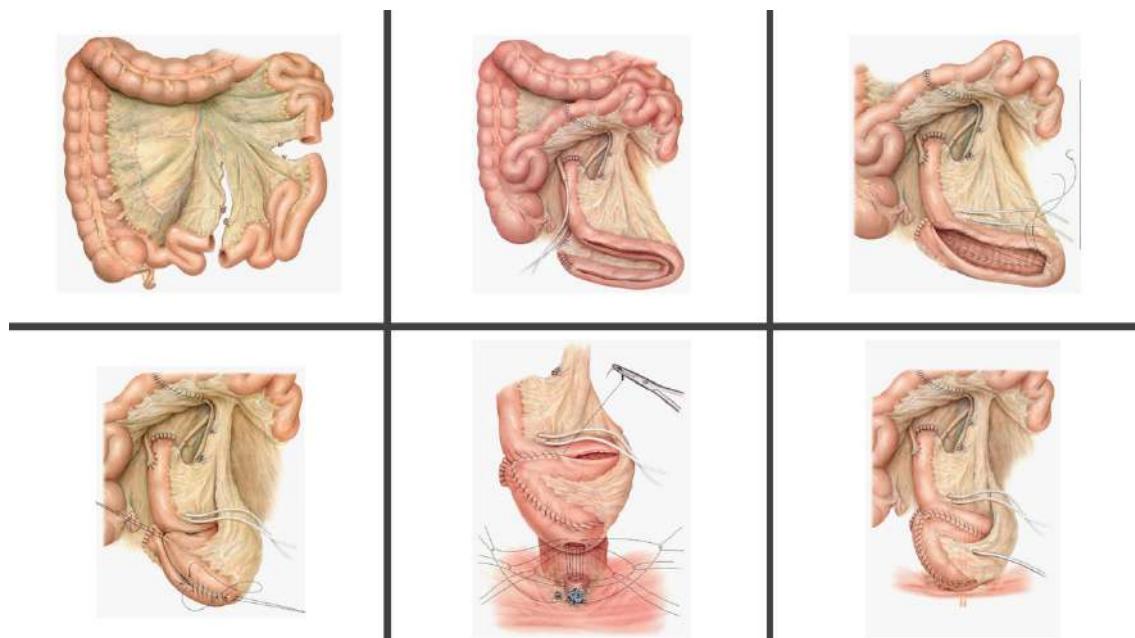
La neovejiga ortotópica permite la micción a través de la uretra nativa, eliminando la necesidad de dispositivos externos como estomas o catéteres, permitiendo una micción más fisiológica. La técnica quirúrgica para la creación de neovejigas ortotópicas ha evolucionado con el tiempo, incorporando modificaciones en su forma y en los enfoques quirúrgicos, como la adopción de técnicas asistidas por robot totalmente intracorpóreas.

Esta modalidad permite alcanzar una mejora significativa en la calidad de vida, gracias a la preservación de la imagen corporal del paciente y una micción casi fisiológica. Además, en comparación con otros tipos de DUs, asocia una mejor función sexual postoperatoria y a un mantenimiento más adecuado de la continencia urinaria. No obstante, la selección de pacientes para esta reconstrucción es más exigente en comparación con otras opciones, ya que requiere, además de un intestino y una función renal preservadas, una adecuada capacidad física y mental que permita un correcto entrenamiento vesical tras la intervención [49].

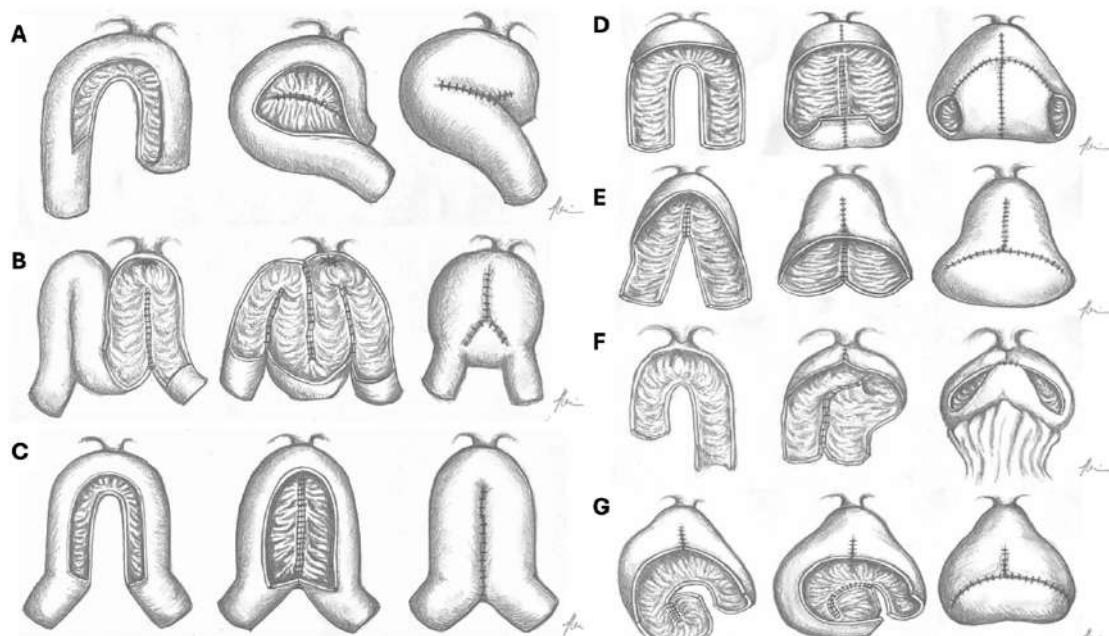
La técnica implica el uso de segmentos intestinales, lo que conlleva dos consideraciones fundamentales:

1. La disponibilidad del íleon terminal, considerado el segmento más adecuado por su distensibilidad y gran capacidad, que permite almacenar orina a bajas presiones. A largo plazo, este segmento también presenta una mayor tendencia a la atrofia mucosa, lo cual reduce las consecuencias metabólicas derivadas del intercambio electrolítico a través de la mucosa.
2. El tipo de construcción. Dado que la forma natural del intestino es cilíndrica, esto daría lugar, según la ley de Laplace (la presión intraluminal es inversamente proporcional al radio), a presiones intraluminales elevadas e inaceptables. Por ello, el segmento intestinal se desestructura (detubulariza) para remodelarlo en forma de reservorio, aumentando así el radio y disminuyendo las presiones internas. Este proceso interrumpe parcialmente la transmisión completa de la actividad miogénica desde la capa muscular longitudinal a la circular interna, reduciendo así las contracciones y la presión intraluminal.

Teniendo en cuenta estas premisas, la forma más adecuada para una neovejiga ortotópica sería esférica o elíptica, ya que presentan la menor superficie para un mismo volumen, lo cual permite utilizar una menor longitud de intestino manteniendo una capacidad funcional adecuada y reduciendo el riesgo de alteraciones metabólicas derivadas de la superficie expuesta a la orina. De esta forma se han descrito múltiples neovejigas dependiendo de la técnica utilizada (Hautmann, Camey II, Hock ortotópico, Studer, Padovana, Y-pouch, Leuven N-pouch, etc.) (*Figura 9*) [49].



**Figura 9.** Realización de neovejiga tipo Studer. Studer et al. *Surgical Atlas orthotopic ileal neobladder*. *BJU Int* 2004;93: 183-193



**Figura 10.** Diferentes tipos de neovejigas ileales. (A) Studer; (B) Hautmann; (C) Y-shape; (D) Y-shape modificada o Bordeaux; (E) Shell; (F) FloRIN; (G) Padovana. Fuente: Piramide et al. *Atlas of Intracorporeal orthotopic neobladder techniques after robot-assisted radical cystectomy and systematic review of clinical outcomes*. *Eur Urol* 2024; 85: 348-360 [49] .

La adopción generalizada de la técnica robótica ha facilitado la difusión de las neovejigas ortotópicas con confección totalmente robótica e intracorpórea, previamente consideradas procedimientos complejos y técnicamente exigentes. Encontramos diferentes neovejigas robóticas dependiendo de la técnica descrita (Studer, Hautmann, Y and U-shape, Modified-Y “Bordeaux”, Florence y Padovana) (*Figura 10*) [50]. El uso de incisiones pequeñas, instrumental de alta precisión y mínima manipulación tisular ha permitido reducir la estancia hospitalaria, minimizar las complicaciones y favorecer una recuperación más rápida.

### 1.1.3.3 Alternativas a la cistectomía radical

#### Tratamiento trimodal o terapia de preservación vesical

El tratamiento de preservación de la vejiga trimodal se presenta como una alternativa a la CR en casos seleccionados, aunque también puede considerarse en los pacientes que tengan una contraindicación relativa o absoluta para la cirugía. Los criterios de selección del paciente ideal para la terapia trimodal se indican en la (*Tabla 5*) [51].

El objetivo de la terapia trimodal es preservar la vejiga y la calidad de vida sin comprometer el resultado oncológico. Esta opción terapéutica combina la RTU, la quimioterapia y la radioterapia, por lo que esta estrategia requiere de una cooperación multidisciplinaria muy estrecha y un alto nivel de cumplimiento por parte del paciente [52]. La razón para combinar la RTU con la radioterapia es la de lograr el máximo control local del tumor en la vejiga y los ganglios adyacentes. La adición de la quimioterapia tiene como objetivo aumentar la radiosensibilidad del tumor y, por tanto, potenciar el efecto de la radioterapia. Las micrometástasis son el objetivo de la quimioterapia combinada a base de platino.

**Tabla 5.** Características de los posibles candidatos a terapias de preservación vesical en el TVMI. Fuente: Gómez Camaaño et al. Curr Oncol 2021 [51].

Candidatos	Características
Candidatos ideales	Estadio cT2 No hidronefrosis RTU completa (no tumor residual) Tumor único <5-7cm Correcta función y capacidad vesicales
Candidatos no tan ideales	Estadio cT3a RTU incompleta Función y capacidad vesicales pobres
Contraindicaciones relativas	Estadio cT3b-T4a Cis difuso Afectación ganglionar
Contraindicaciones absolutas	Estadio cT4b Hidronefrosis secundaria al tumor Invasión de estroma prostático Historia de radioterapia pélvica previa No apto para quimioterapia

**RTU:** Resección transuretral; **Cis:** Carcinoma in situ

Hasta la fecha, no se dispone de datos de ensayos clínicos aleatorizados para determinar si la terapia trimodal es comparable a la CR. Cuatro metaanálisis recientes refieren que los resultados entre ambas técnicas son comparables, aunque ciertos parámetros ofrecen

una mayor ventaja a la cirugía [53]. Recientemente, se han publicado artículos que muestran resultados oncológicos similares entre la CR y la terapia trimodal en pacientes seleccionados con TVMI. Estos resultados respaldan que la terapia trimodal, en el contexto de una toma de decisiones compartida de forma multidisciplinar, puede ofrecerse a candidatos adecuados con TVMI y no solo a pacientes con comorbilidades importantes no tributarios a cirugía [54]. Definitivamente, la selección de pacientes es fundamental para poder lograr buenos resultados en este tipo de pacientes [55].

### **Radioterapia externa**

Aunque los resultados de la radioterapia parecen mejorar con el tiempo, por sí sola no parece ser tan efectiva como la CR u otras alternativas como la terapia trimodal [56]. Sin embargo, la radioterapia puede ser un tratamiento alternativo en pacientes que no son aptos para la CR o que tampoco lo son para la quimioterapia concurrente. Además, también puede ser eficaz para ayudar a controlar el sangrado intravesical en casos seleccionados.

## **1.1.4 Impacto de la cistectomía radical en la calidad de vida y complicaciones a largo plazo**

### **1.1.4.1 Impacto en la calidad de vida**

La CR tiene profundas implicaciones en la calidad de vida de los pacientes, tanto a corto como a largo plazo, afectando a diversas esferas de la vida del paciente: funcional, emocional, sexual, social y corporal [57]. Estas diferencias pueden tener un impacto diferente dependiendo del tipo de DU realizada y la técnica utilizada para realizar la cirugía (CR abierta, laparoscópica o robótica).

Aunque tradicionalmente se ha asumido que las diferencias entre los diferentes tipos de DUs (conducto ileal y neovejiga ileal) podrían repercutir de manera significativa en la calidad de vida, los estudios muestran resultados mayoritariamente comparables. Sin embargo, en los últimos años ha emergido cierta tendencia a favor de la neovejiga, con estudios recientes que reportan mejores puntuaciones en salud global, función física y sexual, especialmente en comparación con el conducto ileal.

El impacto en la **función sexual** es particularmente relevante. En hombres, la disfunción eréctil afecta a una proporción muy alta de pacientes, superando el 80% tras la intervención, especialmente en ausencia de técnicas de preservación nerviosa. En mujeres, las consecuencias incluyen disminución del deseo, lubricación y capacidad orgásmica, así como disparesunia, resultado en parte de la resección de la pared vaginal anterior y del daño neurovascular durante la cirugía. A pesar de algunas mejoras con técnicas quirúrgicas más conservadoras, los datos siguen siendo limitados [57].

Un componente menos visible pero igualmente determinante en la recuperación psicosocial es la **alteración de la imagen corporal**. La presencia de una urostomía (como en el caso del conducto ileal), la necesidad de dispositivos externos y la modificación del esquema corporal generan sentimientos de rechazo, vergüenza o evitación social. Esta vivencia puede afectar directamente la autoestima, las relaciones de pareja y la reintegración social [57]. Algunos estudios sugieren que los pacientes con neovejiga experimentan menos alteraciones en su percepción corporal, al no requerir dispositivos externos visibles.

#### **1.1.4.2 Complicaciones secundarias a la derivación urinaria**

##### **Alteraciones del equilibrio ácido base y otras alteraciones electrolíticas**

La utilización de un segmento intestinal para realizar la DU puede conllevar a diferentes complicaciones metabólicas, ocasionadas por los intercambios iónicos producidos entre la orina y la mucosa intestinal [58], que variarán dependiendo del tipo de intestino utilizado y darán lugar a alteraciones electrolíticas con una sintomatología secundaria específica (*Tabla 6*) [59]. La más conocida es la acidosis metabólica (AM), que se explica con más detalle en el *apartado 1.5.1* de la introducción.

##### **Déficit vitamina B12 y otras vitaminas**

El déficit de vitamina B12 puede llegar hasta el 22% de los casos en algunos estudios [60]. El íleon terminal es el lugar de absorción de la vitamina B12. Al realizar la resección de parte del íleon distal para la realización de la DU, la absorción de vitamina B12 puede estar comprometida, especialmente en resecciones mayores a 65cm de íleon para la creación de neovejigas [61–63]. Otros déficits vitamínicos descritos después de la resección del íleon terminal son los relacionados con las vitaminas liposolubles A, D, E y K [64].

##### **Formación de litiasis urinarias**

Alrededor del 20% de los pacientes con un conducto ileal desarrollarán litiasis urinarias y entre el 10-25% de los pacientes con una DU continente desarrollarán cálculos en el reservorio a largo plazo [65,66].

##### **Litiasis biliares**

Existe una mayor probabilidad de formación de colelitiasis con el uso del íleon distal [67]. Este riesgo se relaciona principalmente con la longitud del íleon empleado [66].

##### **Alteraciones óseas**

El principal efecto sobre el metabolismo óseo es la desmineralización ósea. Este proceso puede explicarse por varias vías que se especifican con más detalle en la *Sección 1.4* de la introducción.

##### **Disfunción o malabsorción intestinal**

La resección de grandes segmentos de íleon distal disminuye la absorción de sales biliares y grasas, dando la posibilidad de que estas sustancias lleguen al colon, disminuyendo la absorción de agua y de electrolitos provocando una secreción activa de cloruro y agua, lo que contribuye a la diarrea secretora [68,69].

##### **Alteraciones hepáticas y neurológicas secundarias**

Debido al aumento de la reabsorción de amoníaco de la orina por la mucosa del reservorio intestinal, el hígado recibe una mayor carga de amoníaco por la circulación portal y puede sobrecargar su capacidad metabólica, lo que puede resultar en encefalopatía hiperamonémica e incluso coma hepático [70].

##### **Cinética anormal de algunos fármacos**

La mayoría de los fármacos (especialmente los hidrosolubles) y sus metabolitos son secretados por la orina. Estas sustancias pueden ser reabsorbidas por los segmentos intestinales usados para la DU, lo que podría alterar la efectividad farmacológica y en algunos casos provocar toxicidad [71,72].

## Desarrollo de lesiones malignas

Aunque la aparición de tumores en la anastomosis ureteroileal se informa con mayor frecuencia en pacientes con ureterosigmoidostomías, también se ha diagnosticado en pacientes con conductos ileales, conductos colónicos y cistoplastias de aumento [73]. El tumor más común en estos casos es el adenocarcinoma (85%), seguido del carcinoma de células transicionales (10%) [74].

**Tabla 6.** Alteraciones metabólicas y sintomatología dependiendo del tipo de segmento intestinal utilizado para la derivación urinaria.

Segmento intestinal	Estatus Ácido-base	Cloro	Potasio	Otras alteraciones	Clínica
<b>Estómago</b>	Alcalosis metabólica	Hipocloremia	Hipopotasemia	Hiponatremia. Aumento de aldosterona  Hipergastrinemia	Letargia, debilidad muscular, convulsiones. Arritmia ventricular. Insuficiencia respiratoria. Hematuria. Disuria severa.
<b>Yeyuno</b>	Acidosis metabólica	Hipocloremia	Hiperpotasemia	Hiponatremia  Hipovolemia Aumento de renina y angiotensina	Letargia, debilidad muscular, convulsiones Náuseas/vómitos Deshidratación
<b>Ileon distal</b> (periodo postoperatorio)	Acidosis metabólica	Hipocloremia	Hiperpotasemia	Síndrome de pérdida de sal	Letargia, náuseas. Dolor abdominal. Vómitos. Deshidratación.
<b>Ileon distal</b>	Acidosis metabólica	Hiperclorémia	Hipopotasemia	Disminución de bicarbonato  Déficit de sales biliares y vitaminas liposolubles (A, D y K) Déficit vitamina B12 Hipocalcemia  Depleción de potasio corporal total	Letargia, debilidad, fatiga, anorexia, pérdida de peso, polidipsia Diarrea, esteatorrea, malabsorción de lípidos Anemia megaloblástica. Alteraciones óseas Litiasis urinaria Colelitiasis
<b>Colon</b>	Acidosis metabólica	Hiperclorémia	Hipopotasemia	Disminución de bicarbonato  Hipocalcemia	Letargia, debilidad, fatiga, anorexia, polidipsia Riesgo de adenocarcinoma en la anastomosis
<b>Sigma</b>	Acidosis metabólica	Hiperclorémia	Hipopotasemia	Disminución de bicarbonato  Depleción de potasio corporal total	Fatiga, anorexia, pérdida de peso, diarrea, polidipsia Riesgo de adenocarcinoma en la anastomosis

## 1.2 Metabolismo óseo y riesgo de fractura

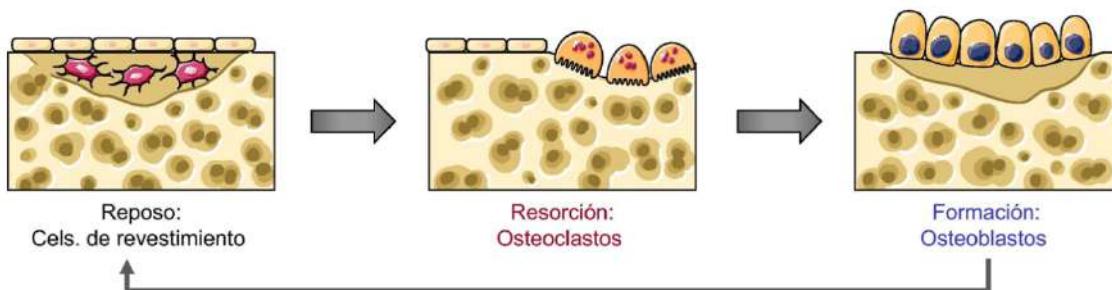
### 1.2.1 Regulación del metabolismo óseo: remodelado óseo, homeostasis del calcio y papel hormonal

#### 1.2.1.1 El proceso de remodelado óseo

El tejido óseo está sometido a un proceso continuado de remodelado, lo que le concede una importante capacidad regenerativa y de adaptación funcional. Se estima que aproximadamente el 10% del esqueleto se renueva anualmente [75]. Este remodelado es imprescindible para mantener las funciones normales del esqueleto ya que ayuda a reparar microfracturas por fatiga, adaptarse a nuevos requerimientos físicos del individuo y a mantener la homeostasis en ciertos trastornos electrolíticos siendo utilizado el hueso como tampón.

El proceso de remodelado óseo tiene lugar a partir de grupos especializados de células que actúan de manera coordinada y equilibrada. Estos grupos se denominan unidades básicas multicelulares o de remodelado y están compuestos por osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, tejido vascular, nervioso y conectivo. Estas unidades celulares actúan de forma integrada y secuencial [75].

Los osteoclastos son los responsables de la destrucción del tejido óseo (resorción ósea) y derivan de las células hematopoyéticas. En contraposición, los osteoblastos son los encargados de la síntesis de osteoide y mineralización (formación ósea) y son de estirpe mesenquimal. El proceso de remodelado se inicia con la atracción y activación de los osteoclastos a la superficie ósea en reposo, preparando el proceso de resorción. Cuando los osteoclastos acaban de cumplir con su función, desaparecen por apoptosis. En esta fase tiene lugar el acoplamiento de los osteoblastos, que inician la síntesis de la matriz y la mineralización óseas. Al finalizar este proceso, una parte de los osteoblastos sufren apoptosis, otros quedan embebidos en la matriz transformándose en osteocitos y otros se transforman en “células de revestimiento” que tapizan la superficie ósea, pudiendo reiniciar el ciclo de remodelado (*Figura 11*) [75].



**Figura 11.** Esquema de remodelado óseo. Fuente: Riancho et al. Reumatología clínica 2011 [75].

El mecanismo de remodelado óseo está modulado por estímulos mecánicos (carga mecánica, peso, ejercicio físico, etcétera), factores endocrinos/hormonales y factores locales (interleucinas, factores de crecimiento y proteínas transportadoras) (*Tabla 7*) [76].

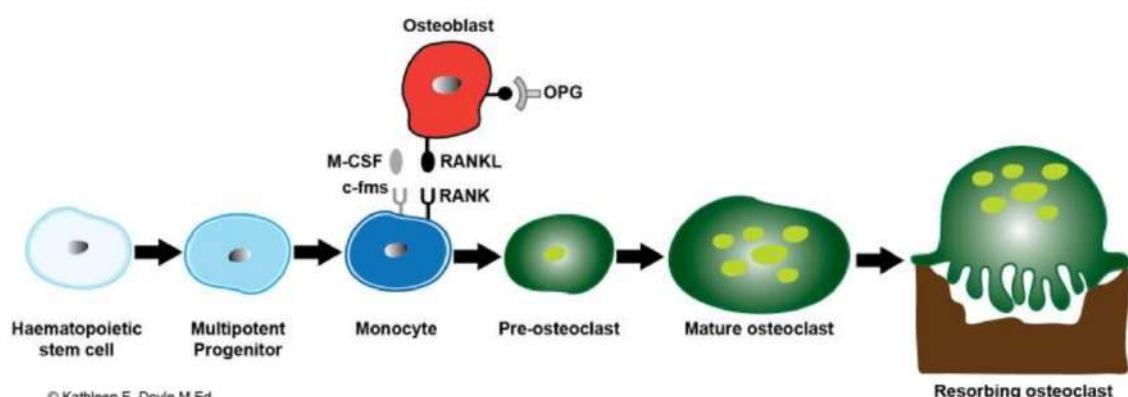
**Tabla 7.** Factores reguladores locales del remodelado óseo.

Estímulo de resorción	Inhibición de resorción	Aumento de formación
IL-1, IL-6	IL-4	IGF-1, IGF-2
TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	TGF- $\beta$
GM-CSF, M-CSF		BMP
PG-E		
FGF		
PDGF		

IL. Interleucinas; TNF. Factor de necrosis tumoral; GM-CSF. Factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos; M-CSF. Factor estimulante de colonias de macrófagos; IFN. Interferón; PG-E. Prostaglandina E; IGF. Factor de crecimiento insulinoide; TGF. Factor de crecimiento transformador; FGF. Factor de crecimiento fibroblástico; PDGF. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas; BMP. Proteína morfogenética ósea. Adaptado de Neyro Bilbao et al. Rev Osteoporosis y Metab Mineral. 2011. Referencia [76].

### 1.2.1.2 El sistema RANKL-RANK-OPG

Para el desarrollo y diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas hasta la formación de osteoclastos maduros (proceso denominado osteoclastogénesis), se requiere del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL). RANKL es una proteína que se encuentra en la superficie de los osteoblastos, las células del estroma y los linfocitos T. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos (RANK) induce a la expresión de varios genes, que tienen como objetivo final la diferenciación y activación de los osteoclastos maduros, aumentando así la resorción ósea [77]. Este proceso es regulado por la osteoprotegerina (OPG), una proteína soluble sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que guarda una alta similitud estructural con RANK y que impide la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide la acción de RANKL, inhibiendo tanto la osteoclastogénesis como la activación de osteoclastos maduros (*Figura 12*) [78].



**Figura 12.** Esquema del proceso de osteoclastogénesis. Fuente: Physiology, Bone. El Sayed et al. 2023 (CC BY-NC-ND 4.0) [79].

Este eje RANKL-RANK-OPG desempeña un papel esencial en la osteoclastogénesis y controla de forma equilibrada la actividad entre osteoblastos y osteoclastos. Este eje está regulado por diferentes factores entre los que encontramos hormonas, citocinas y factores de crecimiento (*Tabla 8*). Un desequilibrio en estos factores reguladores provocado por ciertos procesos patológicos podría inducir procesos de desmineralización ósea y en consecuencia producir osteoporosis.

**Tabla 8.** Agentes implicados en la regulación de la expresión de OPG y RANKL.

Aumenta OPG	Aumenta RANKL
Estrógenos IL-13, IL-1, IL-8 IFN- $\gamma$ TGF- $\beta$ BMP-2 TNF- $\alpha$ PDGF	Calcitriol Glucocorticoides IL-1, IL-7, IL-13, IL-17 PTH TNF- $\alpha$ IFN- $\gamma$ PGE2
Disminuye OPG	Disminuye RANKL
Glucocorticoides PTH IL-17 PGE2	Estrógenos TGF- $\beta$ IL-4

IL. Interleucinas; TNF. Factor de necrosis tumoral; IFN. Interferón; PTH. Parathormona; PG-E. Prostaglandina E; TGF. Factor de crecimiento transformador; PDGF. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas; BMP. Proteína morfogenética ósea. Adaptado de Neyro Bilbao et al. Rev Osteoporosis y Metab Mineral. 2011 [76].

### 1.2.1.3 El papel de las hormonas en el remodelado óseo

Diferentes hormonas juegan un papel importante en la regulación del metabolismo óseo:

La *hormona paratiroides (PTH)* producida en las glándulas paratiroides, es una de las principales hormonas en la regulación del metabolismo fosfocalcico [79]. Su efecto se produce en tres niveles diferentes:

1. En el hueso: Estimula la secreción de RANKL y disminuyen la OPG, por lo que aumentaría la actividad osteoclástica y la resorción ósea.
2. En el riñón: Induce la activación o hidroxilación de la vitamina D en 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)D o Calcitriol) y estimula la absorción tubular renal de calcio.
3. En el intestino: Aumenta la absorción intestinal de calcio de forma indirecta por la síntesis de Calcitriol.

Aunque niveles elevados de PTH mantenidos de forma continuada producen un aumento de la actividad osteoclástica, las elevaciones intermitentes de la PTH tienen efectos anabólicos a través de un aumento del número de osteoblastos y de la tasa de formación ósea [79].

La función principal de la 1,25(OH)D en el mantenimiento de la homeostasis del calcio es aumentar la absorción de calcio y fosfato en el intestino. Si el calcio sérico no puede mantenerse a niveles normales mediante la absorción intestinal de calcio, entonces la 1,25(OH)D actúa junto con la PTH para aumentar la reabsorción de calcio desde el túbulos distal renal y eliminar el calcio del hueso [80]. Un déficit de vitamina D puede producir una elevación anormal de los valores de PTH (hiperparatiroidismo secundario), asociando resultados esqueléticos adversos (disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas).

La *calcitonina*, producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides tiene el papel contrario a la PTH: inhibe la absorción intestinal de calcio y la reabsorción de fosfato a nivel de los túbulos renales aumentando la excreción renal de calcio y magnesio e inhibe la acción de los osteoclastos [80].

Las *hormonas sexuales* tienen la función de evitar la osteoclastogénesis, inhibir el proceso de apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y evitar la formación de osteoclastos, lo que regula positivamente la OPG en la vía de señalización celular RANKL/RANK/OPG.

- Estrógenos: Por una parte, los estrógenos reducen la expresión de RANK-L, aumentan la secreción de OPG y de forma indirecta suprimen diferentes interleucinas (IL- 1, IL-6, IL-7) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), frenando así la diferenciación y activación de los osteoclastos maduros. Por otro lado, estimulan la producción del factor de crecimiento transformador beta (TGB- $\beta$ ), el cual reduce la producción de osteoclastos, su longevidad y la expresión por estos de catepsina K, proteasa encargada de hidrolizar el colágeno de la matriz ósea [78]. En la menopausia, el nivel sérico de estrógenos se reduce considerablemente y de forma brusca, por lo que se produce un aumento de citocinas estimuladoras de los osteoclastos, disminuyendo la cantidad de OPG y aumentando la cantidad de RANKL, lo que provoca un aumento secundario de la actividad RANKL/RANK y, por consiguiente, un deterioro de la microestructura y resistencia ósea [78].
- Andrógenos: Los andrógenos aumentan la expresión del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que inhibe la actividad de los osteoclastos y además inhiben la expresión de la IL-6, que fomenta la osteoclastogénesis [81]. La disminución de la testosterona producida por la edad facilitaría el proceso de resorción ósea.

## 1.2.2 Osteoporosis, fracturas por fragilidad y fracturas vertebrales: definición y relevancia clínica

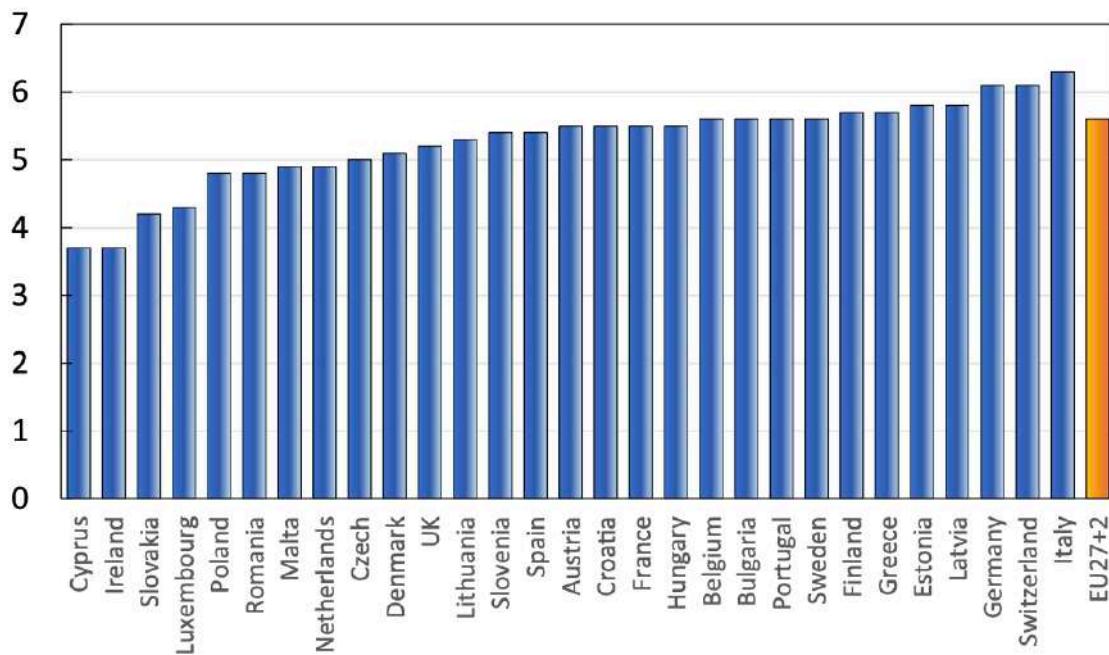
### 1.2.2.1 Osteoporosis: Definición y prevalencia

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas óseas por fragilidad [82]. La resistencia ósea engloba factores relacionados tanto con la DMO como con la calidad del tejido óseo. Las fracturas por fragilidad se definen como aquellas que son originadas por un traumatismo de bajo impacto (caídas desde la misma altura) o que se diagnostican en ausencia de un antecedente traumático [83].

El concepto que conocemos hoy en día de osteoporosis ha ido evolucionando en el tiempo hasta la actualidad. En una primera etapa, un consenso internacional estableció en 1993 su definición basándose en sus efectos sobre la masa/microestructuras óseas y su resultado final, que es la fractura ósea [84].

Más tarde, la OMS basó su definición según los valores obtenidos en la DMO, estimando la osteoporosis en una reducción de 2.5 desviaciones estándar (DE) o superior, respecto al valor de masa ósea máxima de un grupo poblacional de control de mujeres jóvenes

sanas (T-score). Concluyeron que una persona tiene osteoporosis si el T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total es igual o inferior a -2.5 DE [85]. De la misma forma, definió la osteopenia en valores de T-score comprendidos entre -1 y -2.5 DE, siendo normales los valores situados valores de T-score mayores a -1 DE (*Figura 13*).



**Figura 13.** Prevalencia de osteoporosis (%) en cada país de la UE y prevalencia total de la UE junto con Reino Unido y Suiza en el año 2019. Fuente: Kanis et al. Arch Osteoporos 2021 [86].

El problema de la definición de la OMS es que la utilidad de la DMO como indicador de osteoporosis en la práctica clínica es limitada debido a que no tiene en cuenta otros factores de riesgo relacionados con las fracturas óseas. Además, se han observado muchas más fracturas por fragilidad en pacientes con valores de T-score por encima de -2.5 DE, simplemente porque la proporción de gente con osteopenia es mayor que la osteoporótica [87–89]. Por este motivo, la National Bone Health Alliance (NBHA) propuso en 2003 considerar también el diagnóstico de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones mayores de 50 años con fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, así como ante una fractura de bajo impacto vertebral, del húmero proximal o de la pelvis, si se constata un T-score  $\leq -1$  DE [87].

A la vista de las recomendaciones de expertos mencionadas previamente, la Sociedad Española de Reumatología (SER) define el concepto de osteoporosis en cualquiera de las siguientes circunstancias [82]:

1. T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total  $\leq -2.5$  DE en la DMO.
2. Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres postmenopáusicas y en varones  $>50$  años.
3. Fractura por fragilidad a nivel vertebral, húmero proximal o pelvis en mujeres postmenopáusicas y en varones  $>50$  años si se constata una DMO baja (T score  $\leq -1$  DE).

## Prevalencia de osteoporosis en la población general

En 2019, se estimó que había aproximadamente 32 millones de personas con osteoporosis en el conjunto de la Unión Europea (UE) más Reino Unido y Suiza, de las cuales 6.5 millones eran hombres y 25.5 millones eran mujeres. Este hecho pone evidencia que las mujeres se diagnostican de osteoporosis aproximadamente cuatro veces que los hombres [86].

La prevalencia de osteoporosis en 2019 en UE más Reino Unido y Suiza fue globalmente del 5.6%, siendo del 6.6% y del 22.1 % en hombres y mujeres de 50 años o más, respectivamente [86] (*Figura 13*). Italia sería el país con mayor prevalencia de la UE, con una tasa del 6.3% y Chipre sería el país con la menor tasa, con una cifra del 3.7%. España se situaría en decimosexta posición con una prevalencia total de osteoporosis del 5.4% [86].

## Prevalencia de osteoporosis en mujeres en España

En 2001, Díaz-Curiel et al.[90] analizaron la prevalencia de osteoporosis en 9 regiones geográficas de España. El diagnóstico de osteoporosis se basó en criterios de la densitometría ósea (DXA) a nivel de columna vertebral o cuello femoral y fue medida en diferentes rangos de edad (*Tabla 12*).

## Prevalencia de osteoporosis en hombres en España

La osteoporosis en el varón está normalmente infradiagnosticada e infratratada, por lo que su determinación puede ser todo un desafío [91]. El número de hombres con osteopenia (o baja masa ósea) u osteoporosis es menor que el de las mujeres, pero aun así sigue siendo considerable. Además, la morbilidad y mortalidad asociadas con la osteoporosis en hombres es mayor que la asociada a mujeres [92].

Las cifras de osteoporosis en España varían dependiendo del estudio realizado. En 1997, el grupo de Díaz-Curiel et al.[93] analizaron la DMO de 1 137 hombres con edades comprendidas entre los 20 y los 80 años. Dependiendo del grupo de edad, la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar fue del 1.39% en el grupo de 20-44 años, 3.43% de 45-49 años, 3.68% en el grupo de 50-59 años, 6.10% de 60-69 años y 11.3% de 70-80 años. En cambio, en el cuello femoral la prevalencia de osteoporosis fue del 0.17% en el grupo de 20-44 años, 1.08% de 45-49 años, 1.05% de 50-59 años, 0.61% de 60-69 años y del 2.61% de 70-80 años. El porcentaje de osteoporosis, combinando columna y cuello femoral sería del 4.15% (2.99%-5.31%) de la población masculina española.

**Tabla 9.** Prevalencia de osteoporosis en mujeres españolas a nivel de la columna lumbar (tabla de la izquierda) y cuello femoral (tabla del medio) y de hombres españoles. Fuente Díaz-Curiel et al. [90] y Olmos et al. [94]

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la columna lumbar en la población femenina española por grupos de edad			Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en el cuello del fémur en la población femenina española por grupos de edad			Prevalencia de osteoporosis en hombres en España (%) según la edad y la definición (OMS vs. NOF)			
Edad (años)	L2-L4	Número (%)	Edad (años)	Cuello del fémur	Número (%)	Age group (years)	n	WHO definition	NOF definition
20-44	Osteopenia Osteoporosis Normal	76 (13,08) 2 (0,34) 501 (86,57)	20-44	Osteopenia Osteoporosis Normal	73 (12,56) 1 (0,17) 507 (87,09)	50-54	116	1.7	11.3
45-49	Osteopenia Osteoporosis Normal	37 (31,90) 5 (4,31) 75 (63,79)	45-49	Osteopenia Osteoporosis Normal	31 (26,72) 0 (0,00) 86 (73,28)	55-59	209	0.5	11.9
50-59	Osteopenia Osteoporosis Normal	97 (41,99) 21 (9,09) 114 (48,92)	50-59	Osteopenia Osteoporosis Normal	90 (38,96) 3 (1,30) 139 (59,74)	60-64	219	0.9	12.6
60-69	Osteopenia Osteoporosis Normal	105 (50,00) 52 (24,29) 53 (25,71)	60-69	Osteopenia Osteoporosis Normal	107 (51,43) 12 (5,17) 91 (42,66)	65-69	165	0.6	13.8
70-80	Osteopenia Osteoporosis Normal	65 (39,39) 66 (40,00) 34 (20,61)	70-80	Osteopenia Osteoporosis Normal	95 (57,58) 40 (24,24) 30 (18,18)	70-74	116	2.7	10.3
						≥75	178	1.8	16.5
						Total	1003	1.1	13.0

Más tarde, en 2018, Olmos et al.[94] estimaron diferentes tasas de prevalencia dependiendo de la definición empleada: la de la OMS o de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF). De forma global, en varones mayores de 50 años la tasa de osteoporosis utilizando la definición de la NOF fue del 13%, llegando a cifras del 16.5% en pacientes mayores de 75 años (*Tabla 9*).

Curiosamente, en este estudio no se observaron cambios en los valores en la DXA con la edad hasta etapas avanzadas de la vida ( $>70$  años usando la definición de la OMS y  $>75$  años usando la definición NOF). Estos cambios modestos reflejan la pequeña modificación de la DMO con la edad en varones, aunque se observó una ligera disminución de la DMO del cuello femoral en hombres de  $\geq 75$  años ( $p < 0.01$ ).

Por otra parte, en 2020 un estudio transversal valoró la prevalencia de osteoporosis en 99 hombres de Mallorca con una media de edad de 70.2 (DE 5.4) años. La tasa de osteoporosis (valorada como T-score en columna lumbar o cuello femoral  $\leq -2.5$  DE) fue del 11.1% [95].

### **1.2.2.2 Fracturas por fragilidad**

La fractura por fragilidad normalmente aparece como consecuencia de un traumatismo de baja energía que, en condiciones generales, no ocasionaría fractura en un hueso sano. Una caída, estando de pie o sentado, estaría incluida en este concepto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal (cadera), la columna vertebral, el antebrazo distal y el hombro [82].

La incidencia de fracturas por osteoporosis está aumentando mundialmente debido fundamentalmente a un aumento de la esperanza de vida [96]. Aunque el hecho de tener valores bajos de DMO ha sido considerado como el factor más importante de riesgo de fractura, casi el 50% de las fracturas de baja energía se han producido en pacientes que no presentaban osteoporosis (T-score en DMO  $> -2.5$  DE)[97]. Además, los pacientes que han presentado una fractura por fragilidad tienen un riesgo más elevado de presentar nuevas fracturas (tanto vertebrales como no vertebrales) [98,99]. Este riesgo es aún mayor si se trata de una fractura reciente. Lamentablemente, sólo una minoría de los pacientes inician tratamiento para la osteoporosis después de producirse la fractura [100], por lo que el riesgo de re-fractura aumenta.

En 2017, Roux et al.[101] acuñaron el término “riesgo inminente de fractura”, refiriéndose al riesgo de fractura existente dentro de los dos siguientes años en pacientes que presentaron una fractura reciente, ancianos frágiles con caídas frecuentes o pacientes tratados con glucocorticoides a dosis elevadas. Estos pacientes deberían ser identificados de forma prioritaria para recibir un tratamiento inmediato y establecer un programa de prevención de caídas.

La SER recomienda la realización de una DMO y valorar la presencia de fracturas vertebrales en pacientes mayores de 50 años que hayan sufrido una fractura por fragilidad, además de evaluar los factores de riesgo de fractura y de caídas e identificar los posibles casos de osteoporosis secundaria con la finalidad de prevenir nuevas fracturas [82].

### 1.2.2.3 Fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales habitualmente son secundarias a la fragilidad ósea, siendo la más frecuente de todas las fracturas osteoporóticas. A diferencia de otras fracturas, gran parte pasan clínicamente inadvertidas, por lo que el diagnóstico se realiza por pruebas de imagen en la gran mayoría de casos. De hecho, la presencia de una fractura vertebral es compatible con el diagnóstico de osteoporosis y es criterio de inicio de tratamiento en mayores de 50 años [82]. Generalmente, las fracturas vertebrales aparecen entre D4 y L5, siendo más frecuente entre D11 y L1, que es la región que está más comprometida biomecánicamente [102].

### 1.2.3 Factores de riesgo generales para la pérdida ósea y fracturas

Existen diversos factores de riesgo de fractura que se dividen dependiendo del tipo de riesgo asociado: factores de riesgo elevado de fractura (riesgo relativo  $\geq 2$ ) y moderado (riesgo relativo 1-2) [103]. Ambos se describen en la *Tabla 10*.

La combinación de la DMO con los factores de riesgo clínico de fractura proporciona una mejor estimación del riesgo de fractura [104,105]. Esto ha fomentado el desarrollo e implementación de herramientas que calculan del riesgo de fractura.

**Tabla 10.** Factores de riesgo clínico de fractura. Naranjo et al. Reumatol Clin 2019 [82].

Riesgo alto (riesgo relativo $\geq 2$ )
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad mayor de 65 años</li><li>• Bajo peso: Índice de masa corporal <math>&lt;20 \text{ Kg/m}^2</math></li><li>• Antecedente personal de fractura por fragilidad</li><li>• Antecedente materno de fractura de fémur</li><li>• Glucocorticoides (<math>&gt;5 \text{ mg/día}</math> de prednisona o equivalente durante <math>&gt;3 \text{ meses}</math>)</li><li>• Más de 2 caídas en el último año</li></ul>
Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tabaquismo activo</li><li>• Consumo de <math>&gt;3</math> unidades diarias de alcohol*</li><li>• Menopausia precoz (<math>&lt;45</math> años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón.</li><li>• Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.</li><li>• Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, anti-retrovirales, anticomiales, inhibidores de aromatasa bloqueo androgénico, etc.</li><li>• Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos</li></ul>

\* una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

### 1.2.4 Relevancia clínica de las fracturas: Mortalidad asociada e impacto económico

Un tercio de las fracturas de cadera a nivel mundial se producen en varones, especialmente después de los 70 años [106–109]. En promedio, los hombres tienen fracturas de cadera unos 10 años más tarde que las mujeres. Debido a la edad avanzada

pueden tener más comorbilidades en el momento de la fractura. No se sabe si la combinación de edad más avanzada y más comorbilidades es responsable de la mayor mortalidad en hombres después de una fractura de cadera [89]. Se estima que la tasa de mortalidad en los hombres en el primer año después de una fractura de cadera es de hasta un 37.5%, aproximadamente el doble de la tasa en las mujeres [106–109]. Los que sobreviven tienen menos probabilidades que las mujeres de recuperar la independencia. Así, mientras que la incidencia de fractura es menor en hombres que en mujeres, las consecuencias de la fractura de cadera son mayores.

En pacientes ancianos, las fracturas por fragilidad han demostrado aumentar el riesgo de mortalidad en los años siguientes en ambos sexos [110–112], independientemente de su valor en la DMO [112], además de presentar un impacto económico importante al multiplicar el coste sanitario [86,113]. Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas por fragilidad del 40% y un aumento de los costes del 30% [113]. Este aumento de mortalidad secundario a la fractura por fragilidad se ha relacionado con múltiples factores, entre ellos la inmovilidad prolongada, las complicaciones médicas asociadas al evento agudo y la fragilidad global del paciente anciano [112].

Las fracturas por fragilidad y la osteoporosis conllevan una significativa carga económica para la sociedad y representan un auténtico reto para las arcas públicas de salud. La Academia Estadounidense de Cirujanos Ortopédicos afirma que en 2005 el impacto económico de las fracturas osteoporóticas en EE. UU se estimó en 17 000 millones de dólares y que el gasto anual relacionado directamente con fracturas vertebrales asciende a mil millones de dólares, siendo responsables de hasta el 5% de todos los gastos económicos atribuidos a la osteoporosis [102].

Las fracturas vertebrales, al contrario que las de cadera, no siempre requieren hospitalización, por lo que resultan menos costosas al sistema, suponiendo un 30-50% del gasto económico que se les podría atribuir [102].

## 1.3 Evaluación de la salud ósea

### 1.3.1 Herramientas diagnósticas radiológicas disponibles

#### 1.3.1.1 Valoración de la densidad mineral ósea o masa ósea

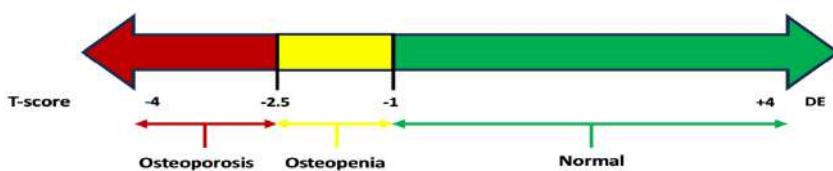
La valoración de la DMO se realiza mediante una prueba no invasiva y con bajas dosis de radiación y valora la masa o cantidad de hueso presente. Dicha determinación se realiza mediante la absorciometría de fuente dual de rayos X (DXA o DEXA) utilizando Gadolinio 153 como isótopo radioactivo [114]. En la actualidad es la técnica de elección para realizar la medición de la densidad ósea y para establecer el diagnóstico de osteoporosis [87].

Habitualmente, la medición se realiza en columna lumbar y fémur proximal (cuello femoral, fémur total o cadera completa, diáfisis femoral, trocánter y triángulo de Ward). En caso de que no fuera posible realizarse en estas localizaciones, se podría realizar en el tercio distal del antebrazo del brazo no dominante [115].

Los resultados de la DXA se aportan mediante diferentes datos [114]:

- DMO: es el parámetro más utilizado para valorar la masa ósea y se presenta expresado en gr/cm<sup>2</sup>.
- T-Score: Número de desviaciones estándar (DE) con respecto al valor medio de la DMO de la población joven sana. El rango de referencia recomendado para calcular el T-score es la base de datos de referencia de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III para mediciones del cuello femoral en mujeres caucásicas de 20 a 29 años [116]. Los criterios de diagnóstico para los hombres utilizan el mismo rango de referencia que para las mujeres [117]. A medida que la edad del paciente avanza, la DMO disminuye y la T-Score se modifica. El T-score es el parámetro más utilizado para la toma de decisiones clínicas.
- Z-Score: Número de DE con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo. Se suele utilizar más en mujeres premenopáusicas [118], varones menores de 50 años y niños. En mujeres premenopáusicas se considera “masa ósea baja” cuando el Z-score es inferior a -2DE [118].

Según los resultados obtenidos en la DMO, los puntos de corte de referencia serían los siguientes: DMO normal si los valores de T-score mayores a -1 DE; osteopenia con valores de T-score comprendidos entre -1 y -2.5 DE; osteoporosis con valores de T-score igual o inferior a -2.5 DE [85] (*Figura 14*).

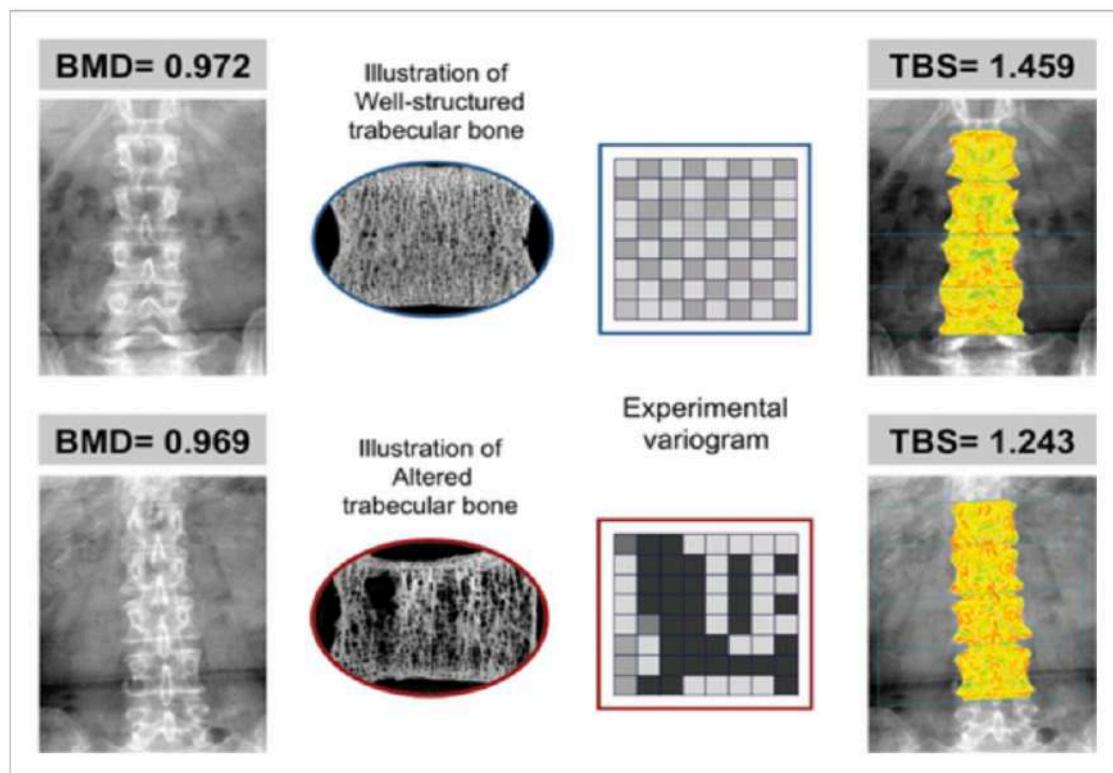


**Figura 14.** Valoración de resultados según el valor de T-score de la DMO.

La DMO también sirve para predecir el riesgo y probabilidad de futuras fracturas y valorar si el tratamiento de la osteoporosis está siendo efectivo. De hecho, la relación entre la DMO y el riesgo de fractura ha sido ampliamente investigada [117,119]. En un metaanálisis se objetivó que el riesgo de fractura aumentaba entre 1.5 y 3 veces con cada disminución de la DE en la DXA medida en la columna lumbar o la cadera, respectivamente [119]. Sin embargo, a pesar de esta alta especificidad, la medición de la DMO tiene una sensibilidad relativamente baja. Varios estudios epidemiológicos han informado que aproximadamente la mitad de las fracturas ocurren en individuos con DMO no osteoporótica [88,120] y esta proporción es aún mayor en hombres [121].

### 1.3.1.2 Trabecular Bone Score (TBS): evaluación microestructural

El TBS representa el segundo pilar para valorar la resiliencia ósea después de la masa ósea. Es una técnica no invasiva que valora de forma indirecta la microarquitectura ósea (calidad ósea). Su medición se realiza a partir de las imágenes en escala de grises (píxeles) obtenidas por la DMO en dos dimensiones que se proyectan mediante un variograma para estimar una estructura tridimensional (*Figura 15*). El TBS se deriva de la transformación logarítmica de estos variogramas [122].



**Figura 15.** Representación de los principios de TBS y un ejemplo en el que TBS parece ser independiente de DMO. El panel superior muestra imágenes de DMO y TBS de una mujer de 73 años, con un índice de masa corporal de 24.2 kg/m<sup>2</sup>, una DMO de la columna lumbar de 0.972 g/cm<sup>2</sup> y un TBS de 1.459. El panel inferior muestra imágenes de DMO y TBS de una con una DMO de la columna lumbar de 0.969 g/cm<sup>2</sup> y un TBS de 1.243. Principios de TBS: trabéculas más numerosas y conectadas y menos dispersas se traducen en un valor de TBS alto, mientras que un número y una conectividad trabecular bajos y una separación trabecular alta se traducen en un TBS bajo [122].

La medición se realiza en la columna lumbar (L1-L4) y se expresa mediante una variable continua. Un TBS elevado representa una microarquitectura fuerte y resistente a las fracturas, mientras que un valor bajo refleja una microarquitectura débil y propensa a las fracturas. Se han propuesto diferentes puntos de corte por un grupo de trabajo de diferentes países: se consideran normales valores de TBS  $\geq 1.350$ ; valores entre 1.200 y 1.350 son consistentes con una microarquitectura parcialmente degradada; valores  $\leq 1.200$  definen una microarquitectura degradada (*Figura 16*) [122–124].



**Figura 16.** Clasificación del tipo de microarquitectura ósea según el valor del TBS.

Tanto en la población general como en pacientes con alteración de la función renal, el TBS ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de la DMO para predecir el riesgo de fractura (a menor valor de TBS, mayor riesgo de fractura) [125–127]. También ha demostrado mejorar la precisión del riesgo de fractura de FRAX® (Fracture Risk Assessment), contribuyendo a la toma de decisiones terapéuticas [127,128].

Diferentes estudios han demostrado la utilidad del TBS tanto en la evaluación como en la monitorización de pacientes con osteoporosis secundaria, incluyendo la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la IR crónica, el hiperparatiroidismo primario, el síndrome de Cushing, el tratamiento con glucocorticoides o terapia hormonal y otras enfermedades reumatológicas [127,129].

Aunque el TBS puede presentar algunas ventajas en la valoración del riesgo de fractura, la SER, en sus recomendaciones de 2019, opinó que todavía se necesitan más estudios para recomendar su uso en la práctica clínica [82]. Dado el aumento de publicaciones sobre el TBS en los últimos años, el grupo de trabajo de la *European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) junto con la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) publicó en julio de 2023 una revisión actualizada y un documento de posición sobre la utilidad de la implementación del TBS en la práctica clínica [127].

### 1.3.1.3 Valoración radiológica de fracturas vertebrales

De las fracturas relacionadas con la osteoporosis, la vertebral es la más difícil de definir. Esto se debe a que el diagnóstico se basa en el cambio de la forma del cuerpo vertebral, pero una proporción no desdenable de deformidades vertebrales son asintomáticas o no atribuibles a la osteoporosis [130]. Por lo tanto, la definición de fractura vertebral se basa normalmente en criterios morfométricos, considerándola cuando identificamos una disminución en la altura de la vértebra de más de un 20% o una disminución de 4mm respecto a una radiografía basal previa [131].

Para su diagnóstico se pueden emplear diferentes pruebas de imagen radiológicas. La más sencilla y económica es la utilización de radiografías en proyección lateral de columna torácica y lumbar (centradas en T7 y L3, respectivamente). Lamentablemente, esta técnica tiene sus limitaciones, reduciendo la capacidad de detección de fracturas. Por contra, los equipos que valoran la DMO también pueden objetivar fracturas vertebrales mediante el *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) [132]. Esta técnica ha demostrado ser costo-efectiva, con una sensibilidad del 70-93% y una especificidad del 95% en fracturas moderadas-graves, sobre todo de D4-L4 [132]. La morfometría vertebral nos permite diagnosticar el 94% de las fracturas grados 2 y 3 [133]. Otras técnicas de imagen como la resonancia magnética y la gammagrafía ósea pueden ser útiles para diagnósticos más precoces, especialmente ante fracturas no visibles en radiografías [133].

La presencia de una fractura vertebral (así como su número y grado de severidad) es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de nuevas fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales (incluidas las fracturas de cadera) [134] y además es independiente del resultado de la DMO. La SER recomienda descartar la presencia de fracturas vertebrales en pacientes con riesgo alto de fractura o con osteoporosis, cuando se objetiva cifosis o pérdida de altura significativa y ante una dorsalgia o lumbalgia de inicio reciente [82].

### 1.3.2 Pruebas de laboratorio

#### Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas de laboratorio nos ayudan a identificar posibles causas de osteoporosis secundaria y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas. Se recomiendan solicitar los siguientes parámetros analíticos: hemograma, velocidad de sedimentación glomerular, calcio, fosfato, fosfatasa alcalina (FA), 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), proteinograma, albúmina, creatinina, pruebas de función hepática (transaminasas) y calcio en orina de 24 horas [82,135]. En el caso de que exista la sospecha de un proceso médico asociado, se realizarán pruebas adicionales que ayuden a su diagnóstico [82].

#### Marcadores de regeneración ósea (MROs)

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son sustancias liberadas a la circulación sanguínea durante el proceso de formación y/o resorción ósea en el remodelado óseo, que reflejan la actividad metabólica del tejido óseo en un momento puntual en el tiempo [136]. Pueden ser útiles en la predicción de la tasa de pérdida ósea y mejorar la estimación del riesgo de fractura, complementando la información recibida por la DMO [136]. Su principal indicación la encontraríamos en el seguimiento [137].

La determinación de los MROs se puede realizar mediante sangre y orina. Todavía no se ha identificado la combinación ideal de MROs séricos para la valoración/monitorización de la actividad ósea [138], pero la IOF y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) recomiendan utilizar como MROs de referencia [139]:

1. Marcadores de formación (miden la actividad osteoblástica): Propéptido N-terminal del protocolágeno tipo I.
2. Marcadores de resorción (miden la actividad de los osteoclastos): Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX).

### 1.3.3 Valoración del riesgo de fractura: algoritmo FRAX®

El algoritmo FRAX® fue elaborado por la Universidad de Sheffield (Reino Unido) y es la herramienta más popular y la más utilizada para evaluar el riesgo de fractura. Esta herramienta calcula la probabilidad de presentar una fractura principal (incluyendo cadera, vertebral, húmero y antebrazo) o una fractura de cadera en los siguientes 10 años [140].

Ha de tenerse en cuenta que el riesgo de fractura tiene una alta variabilidad en todo el mundo, por lo que el FRAX® debe usarse teniendo en cuenta el país de origen del paciente para poder ajustar el riesgo de forma apropiada [141]. Para la población española, la herramienta está disponible en la siguiente página web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAZ/tool.aspx?lang=sp> (*Figura 17*) [142].

The screenshot shows the FRAX® web application. At the top, there's a logo of a yellow and white patterned circle, followed by the text "FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura". Below the header are navigation links: Inicio, Herramienta de Cálculo, Tablas, FAQ, Referencias, CE Mark, and Español. A Spanish flag icon is also present.

The main section is titled "Herramienta de Cálculo". It starts with a message: "Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO." Below this, there's a form for entering personal information: "país: España", "Nombre/ID: [input field]", and a link "Sobre los Factores de riesgo".

The "Cuestionario" (Questionnaire) section contains 12 questions, each with a radio button for "No" or "Sí". The questions are:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento  
Edad: [input field] Fecha de Nacimiento:  
A: [input field] M: [input field] D: [input field]
2. Sexo  
 Hombre  Mujer
3. Peso (kg)  
[input field]
4. Estatura (cm)  
[input field]
5. Fractura previa  
 No  Sí
6. Padres con Fractura de Cadera  
 No  Sí
7. Fumador Activo  
 No  Sí
8. Glucocorticoides  
 No  Sí
9. Artritis Reumatoide  
 No  Sí
10. Osteoporosis secundaria  
 No  Sí
11. Alcohol, 3 o más dosis por día  
 No  Sí
12. DMO de Cuello Femoral  
[input field] Selecione BMD: [input field]

On the right side of the questionnaire, there are two conversion tools: "Peso de Conversión" (Weight Conversion) and "Conversión Altura" (Height Conversion). Both tools have input fields for "libras" and "kg" or "pulgadas" and "cm", with a "convertir" (convert) button. Below these tools is a grey box containing the number "00969981" and the text "Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011".

**Figura 17.** Página web con el cuestionario FRAX adaptado a la población española. Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAZ/tool.aspx?lang=sp>.

Los factores de riesgo que se tienen en cuenta se describen en la *Tabla 11*. El cálculo del riesgo de fractura se puede realizar incluyendo con el valor de la DMO a nivel del cuello femoral y con el TBS [143], siendo la predicción del riesgo de fractura más exacta y fiable con la inclusión de estos datos [144].

El FRAX® no está exento de limitaciones [143]. La elección de los factores de riesgo seleccionados para su cálculo se fue realizada a conciencia para evitar añadir complejidad. Por este motivo no tiene en cuenta otros de factores de riesgo como son las caídas y su frecuencia, obvia el mayor riesgo de fractura en los pacientes con una fractura reciente y

no tiene en cuenta el factor dosis/respuesta de algunos factores como los glucocorticoides, entre otros [145]. Además, también obvia el valor de la DMO a nivel lumbar.

**Tabla 11. Factores de riesgo involucrados en la medición de FRAX®. Fuente:** <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp> [142].

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente.
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda.
Peso	Deberá introducirse en kg.
Estatura	Deberá introducirse en cm.
Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Introduzca si o no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Padres con Fractura de Cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca si o no.
Fumador Activo	Introduzca si o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad (ver también notas sobre factores de riesgo).
Glucocorticoides	Introduzca sí en caso de que el paciente esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides) (ver también las notas sobre factores de riesgo).
Artritis Reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí cuando el paciente tiene un trastorno fuertemente asociado a osteoporosis. Ello incluye diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285ml), una copa de licor (30ml), una copa de vino de tamaño mediano (120ml), ó 1 copa de aperitivo (60ml) (ver también notas sobre factores de riesgo).
Densidad Mineral Ósea (DMO)	"(DMO) Por favor seleccione la marca del densímetro DXA y luego introduzca la DMO de cuello de fémur medida (en grs/cm2). Alternativamente introduzca el score T basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío (ver también notas sobre factores de riesgo) (proporcionado por el Centro de Osteoporosis de Oregón).

Algunas guías han establecido determinados niveles de FRAX® para definir pacientes con alto riesgo de fractura y recomendar un tratamiento para prevenirla. Mientras que en EE. UU. o Canadá se aconseja tratar con un riesgo de fractura mayor a los 10 años  $\geq 20\%$  para fractura mayor o con un riesgo  $\geq 3\%$  para fractura de cadera, en España se aconseja con valores  $\geq 7.5\%$  (con DMO) o  $\geq 10\%$  (sin DMO) para fractura mayor y  $\geq 3\%$  para fractura de cadera [82].

Aunque la versión española del FRAX® infraestima el riesgo de fractura principal [146] y no ha sido completamente validada en población española, su aplicación ha demostrado ser coste-efectiva [147]. A pesar de estas limitaciones, con la evidencia disponible actualmente, la versión actual del FRAX® español puede ayudar a clasificar a los pacientes en función del riesgo de fractura y la SER recomienda su implementación en la práctica clínica [82].

## 1.4 Impacto de la derivación urinaria en la salud ósea

### 1.4.1 Evidencia emergente en diferentes pruebas diagnósticas

En el año 2021, Pozo et al. [148]. publicaron una revisión sistemática sobre el impacto de la DU en la salud ósea, analizando mediciones realizadas de la DMO y otras medias indirectas de desmineralización ósea como MROs séricos y urinarios y resultados histológicos. Los autores identificaron 2 417 publicaciones relacionadas, de las cuales once fueron finalmente seleccionadas [64,149–158].

#### Alteraciones en las pruebas radiológicas

Nueve de los estudios analizados por Pozo et al.[148], que sumaron un total de 267 pacientes sometidos a CR con DU, analizaron la pérdida potencial de DMO en comparación con casos sanos sin DU [64,149–156]. Cuatro estudios (con un total de 117 pacientes con DUs) no encontraron diferencias significativas en la DMO en comparación con la población sana emparejada [64,150–152]. Por el contrario, cinco estudios (con un total de 150 pacientes) demostraron asociación con la pérdida de mineralización ósea tras la cirugía [149,153–156]. Cabe destacar que no se detalló la prevalencia de osteoporosis ni de osteopenia de los estudios analizados.

Los autores expusieron diferentes *limitaciones*. Muchos de los estudios analizados fueron retrospectivos, se incluyeron a pocos pacientes y algunos de ellos tuvieron un seguimiento corto. Además, un número importante de publicaciones excluyeron mujeres (subestimando el impacto hormonal producido por la menopausia en el metabolismo óseo) y pacientes con IR. En conclusión, la heterogeneidad de los estudios pudo inducir a diferentes sesgos a la hora de interpretar los resultados.

#### Alteraciones en marcadores de regeneración ósea en sangre

Ocho estudios que incluyeron a 239 pacientes con DUs informaron datos sobre parámetros séricos relacionados con el metabolismo del calcio y el fosfato, como la osteocalcina, PTH, vitamina D, calcio o FA [64,149,151–156]. Los valores medios de estos parámetros se encontraron dentro de los rangos normales en cinco de ellos.

El análisis de subgrupos evidenció diferencias significativas en tres de los estudios [149,154,156]. Incel et al.[156] encontraron valores de PTH estadísticamente significativos más altos en pacientes con reservorio tipo Stanford (que no se encontraron en el grupo de conducto ileal) en comparación con sujetos de control. Los niveles de FA o FA ósea fueron significativamente más altos en pacientes sometidos a DUs, así como también lo informaron Incel et al.[156] en el grupo de la bolsa de Stanford (y no en el subgrupo del conducto ileal).

#### Alteraciones en marcadores de regeneración ósea en orina

Tres estudios con 120 pacientes analizaron la relación entre la DMO y MROs urinarios (piridolinas) en pacientes con DUs [153–155]. En dos se encontró una correlación significativa entre la concentración en orina de MROs y la pérdida de DMO, sugiriendo los autores que la AM podría estar detrás de esta disminución de la DMO [153,155]. Sin embargo, en el estudio de Giannini et al.[154] estas diferencias se encontraron en diferentes momentos después de la cirugía. En particular, los pacientes con un tiempo

posquirúrgico más corto (< 36 meses) presentaron valores de hidroxiprolina en orina más altos, correspondientes al período en el que se presentó una AM más severa.

### **Alteraciones histológicas**

Solo un estudio analizado el metabolismo óseo a nivel celular en pacientes con DU intestinal, realizando un análisis histomorfométrico tras biopsia ósea en dos pacientes y comparándolos con biopsias obtenidas de 70 sujetos sanos [64]. Los resultados mostraron un volumen trabecular óseo superior al valor normal en el paciente con neovejiga continente, pero no en el paciente con conducto ileal. La tasa de aposición mineral, que mide la velocidad lineal de depósito de nuevo hueso, fue significativamente más baja en ambos pacientes con respecto a los controles sanos, aunque no se observaron diferencias entre los dos tipos de DU. Estos hallazgos podrían indicar una disminución del recambio óseo en esta población, con una consecuente reducción en la formación de osteoide.

### **1.4.2 Riesgo de fractura en pacientes con derivaciones urinarias**

En los últimos años dos estudios, que han analizado en total de más de 55 000 pacientes, han reportado que los pacientes sometidos a CR con DU tienen más riesgo que la población general de presentar una fractura ósea [157,158].

En el primero, Gupta et al.[157] analizaron un total de 50 520 pacientes con tumor vesical no metastásico, de los cuales el 10% fueron sometidos a CR con DU. Ambos grupos (CR vs. no CR) fueron comparables por sexo y raza, aunque los pacientes sometidos a CR eran más jóvenes, tenían menos comorbilidades y presentaban un historial previo menor de IR crónica o fracturas óseas. Por contra, habían recibido más quimioterapia y tenían peor estadio oncológico.

A priori, a pesar de presentar características más favorables, los pacientes sometidos a CR presentaron un 21% más de riesgo de fractura ósea comparados con los no cistectomizados (Hazard ratio ajustada (HRa) 1.21; 95% IC 1.10-1.32, p<0.001), sin presentar diferencias en el tipo de fractura producida. Los pacientes de mayor edad, con más comorbilidades, con historia previa de IR o fractura y las mujeres presentaron un mayor riesgo de fractura. Además, la CR aumentó el riesgo de fractura en todos los estadios oncológicos recopilados.

El tiempo medio de aparición de la fractura fue de 16.6 meses tras la CR. La CR tuvo mayor impacto en el riesgo de fractura en pacientes jóvenes (66-69 años, HRa 1.83; 95% IC 1.47-2.29, p<0.001) y ancianos (75-79 años, HRa 1.29; 95% IC 1.08-1.53, p=0.0043). Paradójicamente, los pacientes con DUs continentes tuvieron mejor supervivencia libre de fractura que los pacientes con DUs no continentes, pero presentaron una tasa de fractura similar (HRa 1.15; 95% IC 0.93-1.43, p=0.21).

En los pacientes sometidos a CR que presentaron fractura ósea, la localización de la fractura se representó de la siguiente manera: 28% en columna vertebral, 14% en costilla, 14% en brazo, 13% en cuello femoral, 6% en cráneo, 6% en parte baja de la pierna, 5% en pelvis, 5% en pie, 4% en la mano y 4% en otras localizaciones o no especificados.

En el segundo artículo, Richard et al.[158] analizaron 4 301 pacientes con CR y DU por tumor vesical y 907 por causa no tumoral. Fueron comparados con una ratio 4/1 con una

cohorte poblacional. Los pacientes con DU, independientemente de la causa, tuvieron un 48% más de riesgo de fractura que la población general (Hazard ratio (HR) 1.48, 95% IC 1.35-1.63 en los pacientes oncológicos y HR 1.48, 95% IC 1.31-1.69 en los pacientes cistectomizados de causa no tumoral). Estos datos también se confirmaron en las fracturas por fragilidad (HR 1.61, 95% IC 1.35-1.91 y HR 1.68, 95% IC 1.27-2.24, respectivamente).

En el estudio multivariante, los pacientes con mayor comorbilidad, historia previa de fractura, edad avanzada y sexo femenino asociaron un aumento del riesgo de fractura.

La localización de las fracturas fue diferente en los dos grupos de estudio:

- A) En los pacientes sometidos a CR por tumor vesical: 44.5% en brazo, 10.5% en mano, 9.2% en cadera, 8.5% en costilla, 7.9% en cabeza, 6% en pelvis, 4.6% en columna vertebral, 4.2% en pie, 3.2% en fémur, 3.2% en parte baja de la pierna y 8% miscelánea.
- B) En los cistectomizados por causa no tumoral: 12.2% en brazo, 8% en mano, 6% en cadera, 6.8% en costilla, 5.4% en cabeza, 5.7% en pelvis, 8.3% en columna vertebral, 4.2% en pie, 8.9% en fémur, 8.6% en parte baja de la pierna y 32.7% miscelánea.

Ninguna de las dos publicaciones anteriores fue capaz de identificar la AM como la causa del aumento del riesgo de fractura en estos pacientes, reflejando que otros factores de riesgo asociados a la CR pueden estar involucrados en el proceso [157,158].

### 1.4.3 Comparación con la población general y otros grupos de riesgo

#### Alteraciones en la masa ósea: osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis medida por DXA en pacientes con DUs ileales es una variable que ha sido analizada por muy pocos estudios. Tres estudios han estudiado la prevalencia de osteoporosis mediante DXA con resultados muy dispares [152,154,159].

Giannini et al [154]. analizaron 25 varones con neovejigas tipo padovana con una edad media de  $62.7 \pm 1.5$  años y los compararon con un grupo control sano de 16 pacientes de  $60.8 \pm 1.9$  años. Las neovejigas presentaron de forma significativa menores valores de DMO en el cuello femoral, sin evidenciar diferencias a nivel de la columna. Además, encontraron que en el grupo con DU el 32% tuvo un T-score < -2.5 DE por DXA en columna lumbar y el 36% tuvo un T-score < -2.5 DE en cuello femoral. Lamentablemente, no analizaron el dato conjunto englobando las dos localizaciones, por lo que desconocemos la prevalencia global de osteoporosis.

De forma contraria, Tschopp et al.[152] no encontraron ningún paciente con osteoporosis en los 14 hombres con neovejigas ileales entre 5-8 años tras la cirugía. Tampoco Jonsson et al.[159] evidenciaron algún paciente con osteoporosis en los 26 hombres con reservorios ileal tipo Kock analizados.

Estos datos contrastan con la prevalencia de osteoporosis en varones en nuestro país, que oscila globalmente entre el 4.13% y el 13% [93,94].

Diversas neoplasias se asocian a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, bien sea por factores basales, por el propio proceso tumoral o por los efectos adversos de los tratamientos empleados [160]. Este riesgo ha sido ampliamente documentado en pacientes con cáncer de próstata, una neoplasia frecuente en el varón, lo que ofrece un marco de referencia útil para interpretar la pérdida ósea en otros escenarios oncológicos urológicos como el tumor vesical. Un metaanálisis realizado en 2015 por Lassemillante et al.[161] fue el primero en recopilar evidencia sobre la prevalencia de osteoporosis en hombres con cáncer de próstata que no habían recibido tratamiento hormonal. El 80 % de estos hombres presentó una pérdida ósea significativa, de los cuales entre el 3.9 % y el 37.8 % tenían osteoporosis. Esta prevalencia es inferior a la observada en otro metaanálisis con hombres con tratamiento con terapia de privación androgénica (9–53%)[162], pero es superior a la de varones mayores sanos (6–10 %)[163,164] con cifras parecidas a la población masculina española. En este sentido, en nuestro entorno, Morote et al. [165] describieron que el 35.4% de los 124 varones con cáncer de próstata analizados en el Hospital Vall d'Hebrón, antes de iniciar la terapia de privación androgénica, presentaron osteoporosis.

### **Alteraciones en la microarquitectura ósea (TBS)**

Hasta la fecha, no existe ningún estudio que haya analizado la microarquitectura ósea o TBS en los pacientes con DUs. Por contra, sí que encontramos publicaciones que analizan la población general. En este sentido, en nuestro país, la mayor referencia publicada es el análisis de la cohorte CAMARGO, estudio poblacional de cribado de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas que analizó a 1 004 hombres mayores de 50 años de la zona de Cantabria [166]. La edad media fue de  $65 \pm 9$  años (50-91) y se analizaron los valores de TBS, estratificando a los participantes en función de los valores de DMO en columna y cadera (normales, osteopenia y osteoporosis).

El valor del TBS medio fue de  $1.345 \pm 0.131$ . Estos valores son similares a los descritos en varones blancos de EE. UU. en el estudio NHANES (TBS=1.368 en los de 40-59 años, y 1.307 en los pacientes mayores de 60 años) [167]. Los varones del estudio CAMARGO con osteoporosis en la DXA mostraron un valor del TBS menor que los que tenían osteopenia (TBS medio de  $1.338 \pm 0.130$  en pacientes con osteopenia vs. TBS medio de  $1.271 \pm 0.112$  en pacientes con osteoporosis;  $p<0.001$ ) o con DMO normal (TBS  $1.384 \pm 0.126$ ;  $p<0.001$ , respecto a los varones con osteoporosis). Además, los valores de TBS se relacionaron inversamente con la edad ( $r=-0.169$ ,  $p<0.0001$ ) y el IMC ( $r=-0.490$ ,  $p<0.0001$ ), mientras que lo hicieron directamente con la DMO en columna lumbar ( $r=0.344$ ;  $p<0.001$ ), cuello femoral ( $r=0.139$ ;  $p<0.001$ ) y cadera total ( $r=0.154$ ,  $p<0.001$ ). Los valores medios de la DMO fueron los siguientes: DMO de columna ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ):  $1.020 \pm 0.157$ ; DMO de cuello femoral ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ):  $0.818 \pm 0.122$ ; DMO de fémur total ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ):  $0.976 \pm 0.129$  [166].

### **Fracturas vertebrales**

La cohorte CAMARGO presentó una tasa de fracturas vertebrales del 21.3% [94], en comparación con el 8.3% de los pacientes intervenidos de CR con DUs de causa no tumoral [158], aunque esta cifra puede variar entre el 4.6% y el 28% en CR con DUs por tumor vesical [158].

### **Riesgo de fractura**

Los pacientes con cáncer no metastásico pueden estar en riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas debido a factores de riesgo basales o a los riesgos añadidos asociados a su tratamiento oncológico [168]. En este sentido, Gong et al.[169] analizaron 172 963 pacientes con cáncer con la misma cantidad de pacientes no oncológicos, los pacientes con cáncer presentaron un mayor riesgo de fractura (HRa 1.10; IC del 95 %: 1.07–1.14;  $p < 0.0001$ ), lo cual también se observó tanto en los tumores sólidos (HRa 1.09; IC del 95 %: 1.05–1.13;  $p < 0.0001$ ) como en los hematológicos (HRa 1.20; IC del 95 %: 1.10–1.31;  $p < 0.0001$ ). Estas cifras se asemejan al estudio de Gupta et al. [157] donde se objetivó un mayor de riesgo de fractura ósea en comparación con la población general al analizar 50 520 pacientes con tumor vesical no metastásico (HRa 1.21; 95% IC 1.10-1.32,  $p<0.001$ ).

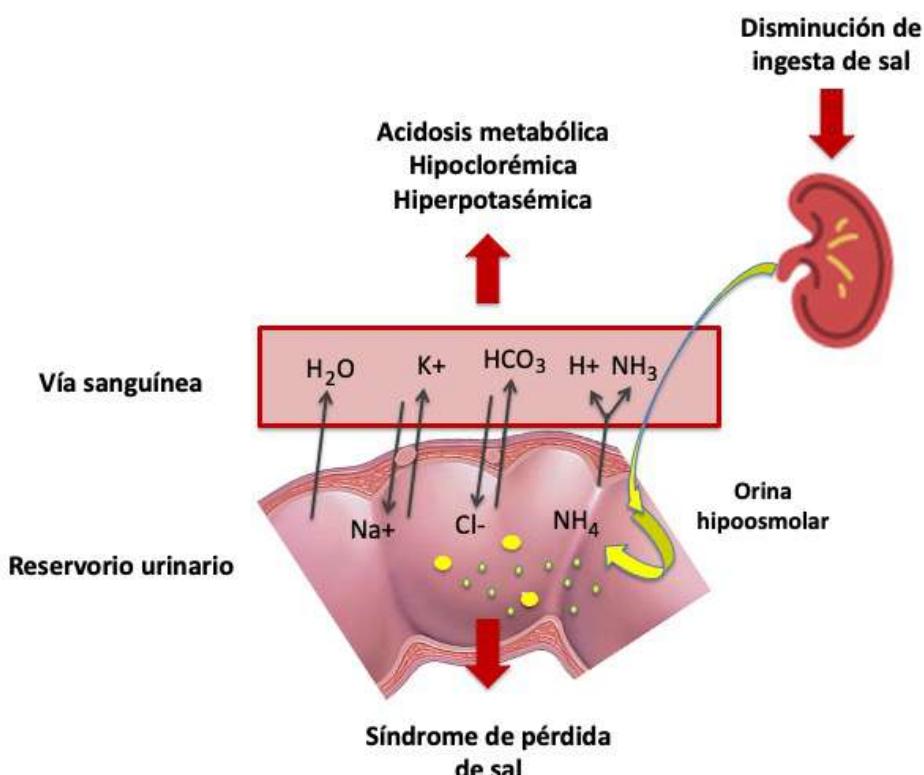
Hasta la fecha, no existe ningún estudio que haya utilizado herramientas validadas de predicción de riesgo de fractura como el FRAX® en pacientes con DUs. Sin embargo, de forma indirecta, la evidencia disponible en la población oncológica respalda su utilidad y relevancia clínica en este contexto. En un estudio reciente que incluyó a 9 877 individuos con cáncer y a 45 877 controles sanos, los pacientes oncológicos presentaron tasas más altas de fracturas osteoporóticas mayores (MOF) (14.5 vs. 12.9 por 1000 personas-año;  $p<0.001$ ) y de fractura de cadera (HIP) (4.2 vs. 3.5 por cada 1 000 personas-año;  $p=0.002$ ). Además, en la cohorte con cáncer, el FRAX con DMO se asoció con la incidencia de fractura, tanto para MOF (HR por cada aumento de una DE, 1.84 [IC del 95 %, 1.74–1.95]) como para la fractura de cadera (HR por DE, 3.61 [IC del 95 %, 3.13–4.15]) [170].

## 1.5 Mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones óseas en pacientes con derivaciones urinarias

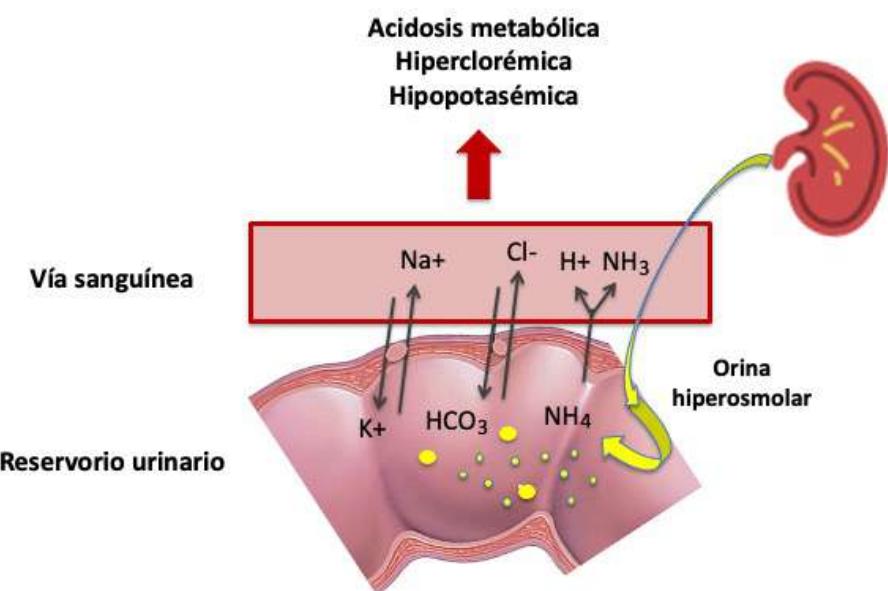
### 1.5.1 Acidosis metabólica: definición y fisiopatología

Diversos estudios han propuesto a la AM como uno de los principales factores de riesgo de desmineralización ósea en pacientes portadores de DUs [157,158,171], siendo este factor provocado tras la realización de la cirugía. La mucosa del segmento intestinal utilizado para realizar la DU es semipermeable y metabólicamente activa. Su contacto con la orina facilita la activación de diferentes mecanismos de transporte y difusión, dando lugar a diversas alteraciones hidroelectrolíticas. Estos cambios metabólicos variarán dependiendo del tipo de intestino utilizado y darán lugar a una sintomatología secundaria específica [59]. La alteración metabólica más conocida es la AM.

Cuando se utiliza el *íleon distal* (segmento intestinal más utilizado en la actualidad para las DUs) o colon, se producirá una AM cuyas características dependerán del momento de aparición. En el postoperatorio inmediato, la orina es hipoosmolar por la baja ingesta de sal. Su contacto con la mucosa intestinal desencadena un síndrome de pérdida de sal, que puede evolucionar hacia una AM hipoclorémica e hipertotasemía (*Figura 18*). Con el paso del tiempo se producirá una AM hiperclorémica sin elevación del anión GAP, producida por la absorción de amonio y cloro de la orina a través de la mucosa del reservorio intestinal y por la secreción urinaria de potasio y bicarbonato (*Figura 19*) [58].



**Figura 18.** Alteraciones del equilibrio ácido-base en el postoperatorio inmediato: Desarrollo de síndrome de pérdida de sal y acidosis metabólica hipoclorémica.



**Figura 19.** Alteraciones del equilibrio ácido-base a largo plazo: Desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica.

### 1.5.1.1 Factores de riesgo para desarrollar acidosis metabólica

#### **Longitud del segmento intestinal utilizado**

Cuanta más amplia sea la extensión o la superficie del segmento intestinal utilizado en la DU [60,172] y mayor sea el tiempo de contacto de la orina con la mucosa intestinal [173], mayor será el riesgo de desarrollar AM por el aumento de intercambio iónico producido. Según este razonamiento teórico, se esperarían mayor prevalencia de AM en los reservorios ortotópicos (neovejigas), seguido de las DUs heterotópicas continentales (pouch) y de las DUs no continentales en último lugar.

#### **Tiempo de evolución**

La aparición de AM es más frecuente en estadios iniciales postoperatorios [172–177]. La capacidad absorbiva de amonio no se mantiene indefinidamente en la DU y disminuye con el tiempo, lo que supondría una disminución del intercambio iónico y una disminución en la prevalencia de AM [174,175,177,178]. Aunque el mecanismo por el cual se produce este fenómeno no está bien establecido, se teoriza que puede deberse a una atrofia, fibrosis o disminución de las microvellosidades intestinales o de un deterioro de su capacidad de absorción tras largas exposiciones a la orina [174,175,179]. Estos cambios son multifactoriales y se producen normalmente a lo largo del primer año de la cirugía [175], aunque pueden alargarse hasta los dos años [174,179]. Estas variaciones son menos severas en los reservorios colónicos, manteniéndose durante más tiempo la absorción de cloro [180]. Este hecho motiva a que sea preferible la utilización de íleon distal para realizar la DU, especialmente si existe alteración de la función renal previa.

### **Función renal**

La función renal ha demostrado ser un factor de riesgo independiente relacionado con la aparición de AM, especialmente en fases iniciales postoperatorias [173–175]. Los pacientes que no mantienen una correcta función renal son incapaces de compensar la absorción de ácidos por el reservorio intestinal y de mantener el equilibrio ácido-base correctamente [177,179,181]. Por este motivo, la realización de DUs ortotópicas está contraindicada en pacientes con IR. Además, la tasa de pacientes que desarrollan IR tras la CR tampoco es despreciable y ha de ser considerada durante el seguimiento. De hecho, la estimación del filtrado glomerular renal estimado (eFGR) puede disminuir entre un 15–25% después de la DU con un seguimiento a largo plazo [182]. Realizar neovejigas con segmentos más pequeños, puede ser una buena opción en pacientes con IR para poder evitar estas alteraciones [183].

### **Continencia urinaria**

Un mayor grado de continencia en el reservorio urinario aumenta el tiempo de contacto de la orina con la mucosa intestinal y, por tanto, la absorción de amonio. Las pérdidas de orina menores de 1 000 gr en la prueba del pañal de 24 horas han demostrado ser un factor de riesgo independiente de AM en neovejigas [173].

### **Diabetes Mellitus**

La DM ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de la aparición de AM en neovejigas, tanto al año como a los dos años postoperatorios [174]. Este hecho es importante ya que hay recalcar que hasta el 20% de los pacientes sometidos a CR son diabéticos [184].

### **Edad**

La edad avanzada ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de AM a los dos años tras la realización de la neovejiga en un único estudio [174].

#### **1.5.1.2 Diagnóstico de la acidosis metabólica**

Tradicionalmente, la gasometría arterial ha sido el método estándar para establecer alteraciones del equilibrio ácido-base. Un metaanálisis de 2014 observó que existe una buena correlación entre valores arteriales y venosos de pH y de bicarbonato, pero no en los valores de presión parcial de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), por lo que la vía venosa es una buena opción para realizar el análisis gasométrico en procesos no respiratorios [185]. Además, la vía venosa presenta mayor facilidad de acceso que la vía arterial, hecho que facilita que esta vía sea la más utilizada en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de la AM.

Aunque las guías de la EAU y la *American Urology Association* (AUA) describen la AM como una posible complicación tras la CR, ninguna de ellas establece un método diagnóstico definitorio. La determinación del bicarbonato venoso sería suficiente para poder realizar el diagnóstico de la AM, aunque la definición del punto de corte no es del todo universal. Las cifras de bicarbonato venoso inferiores 21mmol/L parecen ser una definición frecuentemente utilizada en pacientes portadores de DUs. Este valor fue recomendado en un artículo realizado por Bakke et al.[186] en 2007. Dicho valor contrasta con el nivel establecido por las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en pacientes con IR crónica, que optan por valores inferiores o iguales a 22mEq/L [187].

### **1.5.1.3 Tratamiento de la acidosis metabólica**

Para tratar la AM se utilizan agentes alcalinizantes (fármacos destinados a equilibrar o disminuir estados metabólicos de acidosis). El más utilizado es el bicarbonato sódico. El tratamiento farmacológico puede ser complementado con medidas adicionales diversas y dependerá en gran medida de las características de la AM y del tiempo evolutivo postoperatorio [188].

El tratamiento alcalinizante se inicia cuando los pacientes son diagnosticados de AM. Existe un consenso ecuánime en que este tratamiento ha de efectuarse de forma precoz una vez realizado el diagnóstico para poder mitigar las posibles complicaciones secundarias de estados de AM crónicos (37). Normalmente se utilizan dosis de 2-6 g/día de bicarbonato [174,190] y se puede valorar la discontinuación del tratamiento a las 3-6 semanas si el exceso de base (EB) se normaliza [188]. De forma global se obtiene una buena respuesta en casi la totalidad de los pacientes tratados [175,191].

En el caso de que el bicarbonato sódico no sea bien tolerado por la generación de gas a nivel intestinal, se puede tratar a estos pacientes con citrato sódico (1-3 gr cada 6h), citrato potásico o ácido cítrico [192]. La clorpromazina (25-50mg cada 4 horas) o el ácido nítrico (500 mg - 2 gr al día en tabletas de liberación prolongada) también pueden ser utilizados en aquellos casos que presenten AM persistente a pesar de realizar tratamiento alcalinizante o en aquellos casos donde se desee evitar un aumento de los niveles de sodio (retención de líquidos/edema pulmonar, hipertensión) para evitar el uso de fármacos alcalinizantes [193].

A parte del tratamiento farmacológico se pueden realizar medidas complementarias que ayuden a normalizar el equilibrio ácido-base. En DUs continentes se aconseja la colocación de una sonda vesical para evitar el almacenamiento residual de orina en el reservorio [176]. También es recomendable realizar tratamiento antibiótico ante la sospecha de infección urinaria y evitar la administración de inhibidores de la bomba de protones a nivel gástrico, ya que ambos casos pueden exacerbar la sintomatología [176,188]. En el síndrome de pérdida de sal, también será importante realizar una correcta rehidratación y controlar el peso corporal del paciente [188].

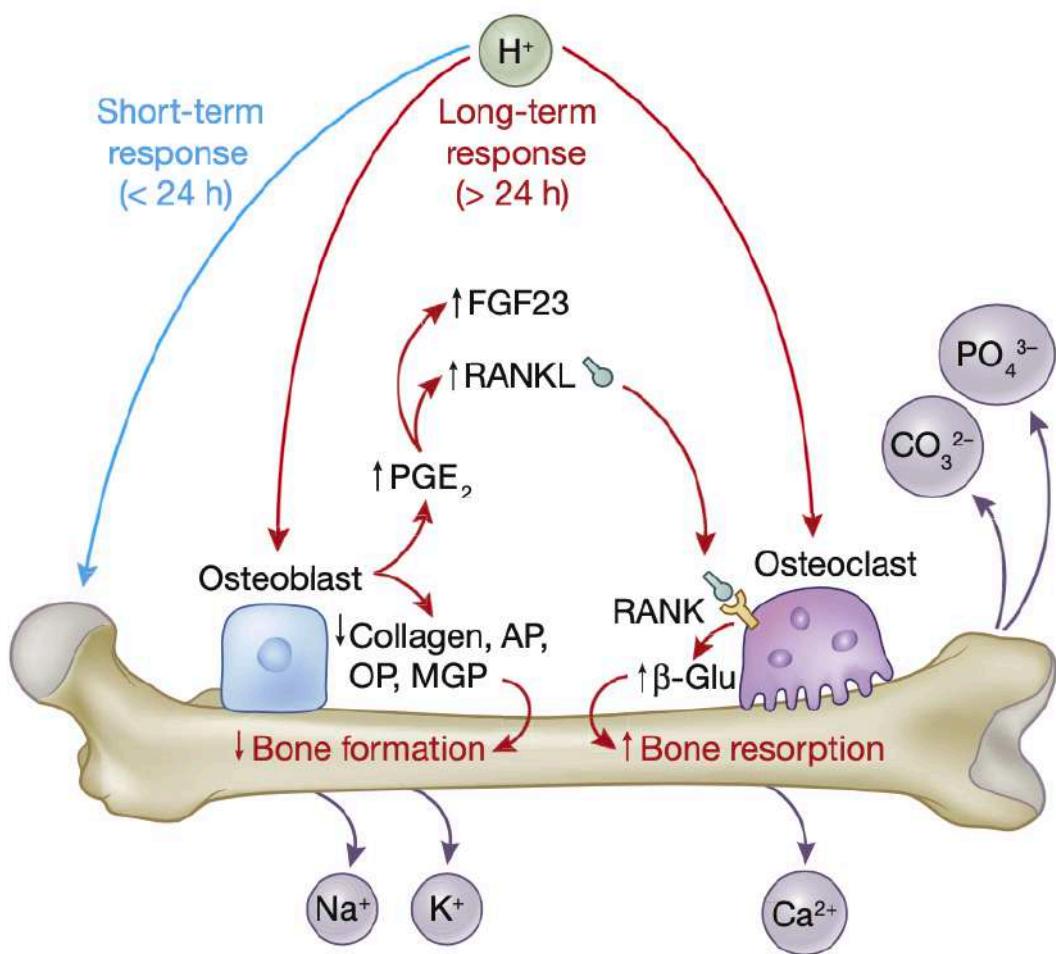
### **1.5.2 Impacto de la acidosis en la resorción y formación ósea**

La AM se ha postulado como el factor de riesgo principal de desmineralización ósea en pacientes portadores de DUs [157,158,171]. El proceso fisiológico involucrado para mantener equilibrio ácido-base induce a cambios en el hueso, que tiene un papel activo como tampón y amortiguador de protones. Aunque esta función protectora del hueso para mantener el pH sistémico tiene una clara ventaja de supervivencia, ésta se produce a expensas de sus reservas minerales [194].

El impacto de la AM en el hueso puede producirse tanto a corto (<24 horas) como a largo plazo (>24 horas) (*Figura 22*). Las respuestas a corto plazo son realizadas principalmente por intercambios de protones con sodio y potasio, así como la liberación de calcio. Las respuestas a largo plazo están mediadas por células y dan como resultado, además, la liberación de carbonatos y fosfatos. La disminución de los minerales sodio, potasio, carbonato y fosfato conducirá a que los protones sean amortiguados y darán lugar a un aumento del pH sistémico en su camino de regreso a la normalidad fisiológica [194].

Estas respuestas fisicoquímicas, además de un aumento de la excreción de calcio urinario inducida por la AM, sin un aumento correspondiente en su absorción a nivel intestinal, inducen una pérdida neta de calcio corporal derivada de las reservas minerales de hueso.

La AM crónica tiene un papel importante en el equilibrio del eje *RANKL-RANK-OPG*, al inhibir la actividad osteoblástica y promoviendo la activación de los osteoclastos, lo que comporta un aumento de la resorción ósea [157,158]. La inhibición de la actividad de los osteoblastos por AM está mediada por el receptor de detección de protones, el receptor 1 acoplado a proteína G del cáncer de ovario (OGR1). A través del receptor de protones OGR1, la acidosis suprime la síntesis de colágeno osteoblástico, disminuye la FA, la osteopontina (OP) y la proteína Gla de la matriz (MGP). De igual forma, estimula RANKL, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y la producción de la prostaglandina E2 (PGE2), que de forma paracrina aumentan la síntesis de RANKL. RANKL estimula la actividad osteoclástica y el reclutamiento de nuevos osteoclastos aumentando aún más la resorción ósea [194]. Además de la activación mediada por osteoblastos, los osteoclastos también responden directamente a los protones de hidrógeno a través RANK, lo que conduce a un aumento de la  $\beta$ -glucuronidasa, enzima lisosomal cuya secreción se correlaciona con la resorción ósea mediada por osteoclastos.



**Figura 20.** Impacto de la acidosis a corto plazo (<24 horas; azul) y largo plazo (>24 horas; rojo) en el hueso. Fuente: Bushinsky et al. Kidney Int 2022 [194].

Existen respuestas hormonales potenciales que pueden afectar los efectos de la AM en el hueso, especialmente en presencia de enfermedad renal crónica, incluidos los efectos autocrinos y paracrinos de la PTH, FGF23, 1,25(OH)D y PGE2. A medida que disminuye la función renal, la excreción de ácido a nivel renal se vuelve cuantitativamente menor que la producción de ácido endógeno, lo que lleva a una AM crónica. La AM conduce a una reducción en los niveles séricos de 1,25(OH)D y un aumento en los niveles PTH y FGF23. Además, la AM también acelera la progresión de la IR crónica. El nivel de PTH aumenta a medida que disminuye la función renal (hiperparatiroidismo secundario) provocando la liberación neta de calcio y fosfato del hueso a través de la activación de los osteoclastos. La AM suprime la síntesis de colágeno, aumenta la secreción de PTH y aumenta la actividad de los osteoclastos. La FGF23 aumenta significativamente con la disminución de la función renal, lo que provoca una disminución de la reabsorción de fosfato inorgánico en los túbulos renales y una disminución de la producción de 1,25(OH)D [194].

También se ha descrito que la AM inhibe la hidroxilación de vitamina D a nivel renal, favoreciendo la aparición de hipercalciuria e hipermagnesuria. Este hecho conlleva a un balance negativo de calcio y fósforo, impidiendo una correcta mineralización ósea [154]. Además, la absorción intestinal de vitamina D y calcio se ve afectada al disminuir la superficie digestiva funcional disponible por la exclusión de un segmento para la confección de la DU [153].

Diversos artículos que han analizado el impacto del equilibrio ácido-base en la salud ósea de pacientes con CR y DUs, han identificado correlaciones significativas entre estos parámetros y valores de la DMO [149,151,195], MROs [155] o la excreción de calcio en la orina [154].

Por otro lado, la AM promueve el catabolismo proteico y disminuye la síntesis de albúmina [196], favoreciendo la aparición de sarcopenia. La sarcopenia se define como una pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética y fuerza, que conlleva un mayor riesgo de caídas, fracturas, discapacidades físicas, disminución de la calidad de vida e, incluso, mortalidad. La sarcopenia se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de caídas, deterioro funcional y mortalidad [197]. Además, la sarcopenia es un predictor de fracturas incidentes, independientemente de FRAX®. En 2022, Mathur et al.[198] demostraron que la AM se asociaba de forma independiente con desnutrición proteico-calórica, caídas y fracturas. Estos hallazgos son consistentes con los efectos fisiológicos descritos previamente de la AM en el músculo y el hueso.

### **1.5.3 Otros factores de riesgo**

#### ***Edad avanzada***

La edad avanzada es un factor de riesgo conocido de fractura ósea en la población general. De hecho, presentar una edad mayor de 65 años se considera un factor de riesgo alto [82]. Los pacientes con tumor vesical de edad avanzada asocian un mayor riesgo de fractura. Este hecho se confirma en dos estudios con pacientes intervenidos de CR entre 75-79

años (HRa de 1.61; Intervalo de confianza (IC) 1.54-1.68, p<0.001) [157] y en pacientes mayores de 75 años (HR 1.49, 95% IC 1.34-1.66; p<0.001) [158].

#### ***Sexo femenino***

Las mujeres en edad postmenopáusica tienen un aumento de riesgo de osteoporosis por los cambios fisiológicos producidos en las hormonas sexuales al disminuir los niveles de estrógenos. La exéresis de ambos ovarios, realizada clásicamente en la CR, podía adelantar la menopausia en mujeres jóvenes y aumentar riesgo de osteoporosis en pacientes postmenopáusicas [42].

Sólo cinco publicaciones analizaron las alteraciones óseas mediante DXA en mujeres sometidas a CR y DUs [64,151,159,195,199]. Ninguno de ellos analizó la influencia del género femenino como posible factor de riesgo y solamente uno investigó el impacto de la menopausia en el metabolismo óseo [151] comparando doce mujeres menopáusicas con ocho en edad premenopáusica. El primer grupo demostró valores disminuidos en la DMO de cuerpo total sin observar diferencias en fémur, columna o radio respecto al segundo grupo.

En cuanto al riesgo de fractura en pacientes con tumor vesical, el sexo femenino está asociado a un mayor riesgo (HRa 1.61; IC 1.54-1.68, p<0.001)[157] y también en pacientes sometidos a CR con DU (hombres vs. mujeres: HR 0.65, 95% IC 0.61-0.69; p<0.001) [158].

#### ***Hábito tabáquico***

El tabaco es un factor de riesgo independiente que disminuye la DMO y aumenta el riesgo de sufrir una fractura o una lesión en ambos sexos, con reversibilidad parcial del riesgo con el cese del hábito tabáquico a largo plazo [200,201].

#### ***Quimioterapia***

La quimioterapia empleada en diferentes tipos de cáncer tiene un impacto negativo en la DMO [202], aunque desconocemos si el régimen actual de quimioterapia combinado con corticoides para el tratamiento del TVMI produce algún tipo de alteración ósea.

Sobre este aspecto existen datos contradictorios. En un estudio de 2014 la quimioterapia demostró tener un papel protector frente a la aparición de una fractura ósea en pacientes con tumor vesical (HRa 0.56; IC 0.53-0.60, p<0.001). El hecho de utilizarse esta terapia en pacientes más jóvenes, por tanto, con menos comorbilidades, podría representar un sesgo a la hora de interpretar estos resultados [157]. Por el contrario, otro estudio posterior del 2019 expuso que la quimioterapia neoadyuvante/adyuvante no representó ser un factor de riesgo (HR 1.11, 95% IC 0.91-1.35; p=0.3), pero sí que lo fue en fases más avanzadas de la enfermedad (HR 1.46, 95% IC 1.12-1.91; p<0.001) [158].

#### ***Déficit de vitamina D***

La ingesta dietética de los pacientes supervivientes por tumor vesical es particularmente escasa en la ingesta de cereales integrales y vitamina D [203]. Además, en nuestro país se ha descrito una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en la población general, que alcanza cifras de hasta el 83% [204]. Niveles bajos de vitamina D están relacionados con la fragilidad, lo que supone un aumento del riesgo de caídas y fracturas [205].

### ***Insuficiencia renal crónica***

La IR crónica tiene un impacto negativo en la salud ósea. Gupta et al.[157] demostraron que presentar antecedentes de deterioro funcional renal asocia un mayor riesgo de fractura en pacientes con tumor vesical (HRa 1.16; IC 1.06-1.63, p<0.001). Lamentablemente, existen datos contradictorios a este respecto en pacientes sometidos a CR (HR 0.93, 95% IC 0.82-1.06; p=0.3) [158].

El déficit de vitamina D también es frecuente en pacientes con IR crónica [206]. La combinación de ambos fenómenos se asocia a una DMO baja [207]. De igual forma, se ha evidenciado sarcopenia en todos los estadios de IR crónica y su prevalencia aumenta a medida que disminuye el eFGR [190,208] .

### ***Diabetes Mellitus***

La DM es una alteración frecuente en pacientes sometidos a CR, encontrándose hasta en un 20% de los pacientes [184] y es un elemento implicado en la persistencia de AM tras más de un año de la CR [174]. La DM es un factor de riesgo de osteoporosis secundaria y asimismo también la AM favorece el desarrollo de alteraciones óseas. Además, la DM tipo 2 se asocia con un aumento de riesgo de fractura de forma independiente a FRAX® [209].

### ***Enfermedad pulmonar obstructiva crónica***

El tabaco es un factor de riesgo común relacionado con la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el desarrollo de tumores uroteliales. Este punto en común provoca que la prevalencia de EPOC en pacientes recién diagnosticados de un cáncer urotelial ronde el 38.6% [155].

Los pacientes con EPOC han demostrado una disminución de los valores de DMO, a menudo acompañado de forma complementaria con un déficit de vitamina D [210]. Todo esto provoca que las tasas de osteoporosis en pacientes con EPOC puedan alcanzar cifras de hasta el 51% [210,211]. Tanto la DMO como el TBS han demostrado estar relacionados de forma independiente con fracturas vertebrales en pacientes con enfermedad pulmonar [211].

### ***Fragilidad y sarcopenia***

La fragilidad es un síndrome característico de las personas mayores, asociado con un incremento significativo en la mortalidad y en la frecuencia de hospitalizaciones. Se estima que la fragilidad afecta aproximadamente al 10% de las personas mayores de 65 años y entre el 25-50% de las personas mayores de 85 años [212]. En España, la prevalencia de la fragilidad en el ámbito comunitario varía entre el 2.5% y el 38%, dependiendo de factores como la edad, el sexo y los criterios de diagnóstico empleados [212]

La fragilidad se considera un factor de riesgo para la fractura, presumiblemente debido al incremento en la incidencia de caídas [213,214]. Algunos estudios han identificado una correlación entre el índice FRAX® y la fragilidad, sugiriendo que esta herramienta (con o sin DMO) podría ser útil para mejorar la evaluación de la fragilidad e incluso podría ser comparable a la predicción del riesgo de fracturas[215]. Sin embargo, la relación entre fragilidad y DMO ha mostrado resultados menos consistentes [213].

A pesar de que fragilidad y osteoporosis comparten varios factores de riesgo, la relación exacta entre ambas condiciones no está completamente definida [214]. En pacientes oncológicos, la presencia de comorbilidades puede agravar tanto la fragilidad como la sarcopenia. La combinación de múltiples comorbilidades, una disminución en la reserva hematopoyética y deficiencias nutricionales contribuyen al deterioro funcional general. Asimismo, un IMC reducido o una pérdida significativa de valor se asocian con un aumento en el riesgo de fracturas en ambos sexos [216].

En un estudio de la cohorte de CAMARGO, se observó una prevalencia de fracturas osteoporóticas del 22.5% en individuos frágiles, comparado con un 15.6% en aquellos sin fragilidad [213]. Además, el 16.5% de las personas con fracturas osteoporóticas presentaban fragilidad, frente al 11.1% de aquellos sin fracturas. En cuanto a la prevalencia de osteoporosis por DXA, fue del 21.7% en personas con fragilidad, comparado con un 20.2% en aquellas sin dicha condición. De manera inversa, la fragilidad se presentó en el 12.7% de los pacientes con osteoporosis, frente al 11.8% en los individuos sin osteoporosis. No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre fragilidad y osteoporosis, y, en línea con estos hallazgos, tampoco se observaron diferencias significativas en los valores de DMO entre pacientes con y sin fragilidad [213].

### ***Tratamiento con glucocorticoides***

El consumo crónico de glucocorticoides es un factor de riesgo alto de fractura [82] y es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, asociando fracturas hasta en un 30-50% de los casos [217,218]. También es una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en el hombre [219]. La pérdida de DMO suele ser rápida, sobre todo en los primeros 6-12 meses. Tiene efecto principalmente en la microarquitectura ósea, por lo que el TBS y el FRAX® ajustado con TBS podrían tener mayor utilidad que la DMO en la evaluación de estos pacientes, aunque suele infraestimar el riesgo real de fractura al no tener en cuenta ni la dosis ni la duración del tratamiento [217,218,220].

Wissing et al.[221] publicaron en 2023 uno de los pocos estudios que indica la prevalencia de pacientes tratados con corticoides de forma crónica antes de someterse a la CR. En una población de 3 742 pacientes intervenidos de CR por tumor vesical, 293 (7.8%) habían tomado prednisona (glucocorticoide sintético de acción intermedia) los dos años previos a la cirugía. En este estudio se observó que una mayor proporción de mujeres, en comparación con los hombres, tomaban glucocorticoides. Además, los pacientes que tomaban glucocorticoides eran significativamente de mayor edad, presentaban más comorbilidades y habían recibido con menor frecuencia quimioterapia neoadyuvante, en comparación con aquellos que no los tomaban [221].

## **2. HIPÓTESIS**

## 2.1 Justificación del estudio

### Retos y vacíos en la evaluación ósea tras cistectomía radical

La CR con realización de DU ileal puede ser una intervención compleja que, aunque mejora el control oncológico del TVMI, conlleva múltiples secuelas funcionales y metabólicas que tienen repercusiones en la calidad de vida del paciente. Aunque estudios recientes demuestran que los pacientes sometidos a esta cirugía presentan un aumento del riesgo de fractura respecto a la población general [148,157,158], *el impacto sobre la salud ósea en pacientes con DUs ha sido históricamente infravalorado*. A diferencia de otras neoplasias, como el cáncer de próstata o de mama, donde las guías clínicas incluyen protocolos de cribado y tratamiento de la osteoporosis, en el contexto de la CR no existe un consenso claro sobre cuándo, cómo y a quién evaluar el estado óseo. Este conjunto de evidencias justifica una atención prioritaria en esta esfera clínica.

Los pocos estudios disponibles que han evaluado la salud ósea en pacientes con DUs presentan importantes limitaciones metodológicas: tamaños muestrales pequeños, diseños transversales, escaso control de variables de confusión (como edad, sexo biológico, comorbilidades, factores de riesgo o tipo de DU) y el uso heterogéneo de técnicas diagnósticas que dificulta la comparación entre estudios [148]. En este sentido, hasta la fecha, *tampoco se han aplicado de forma sistemática herramientas validadas de predicción de riesgo de fractura como el FRAX®, ni se ha explorado en profundidad la microarquitectura ósea mediante técnicas como el TBS*. Esta falta de exploración limita nuestra comprensión del perfil óseo real de estos pacientes y dificulta el diseño de estrategias de prevención adecuadas.

Asimismo, los factores de riesgo relacionados con un empeoramiento de la masa y calidad ósea también han sido pobemente analizados en pacientes con DUs. Muchos de los pacientes con tumor vesical presentan factores de riesgo que predisponen a presentar osteoporosis o fracturas y que han demostrado tener un impacto significativo en la población general. Algunos de estos factores ya están contemplados en la herramienta FRAX®, lo que refuerza su utilidad potencial en este contexto clínico [140,143]. *Aunque la AM crónica, secundaria al intercambio iónico producido en la DU con segmentos intestinales, es uno de los factores fisiopatológicos más frecuentemente enumerados en la literatura [157,158,171], su impacto real sobre el metabolismo óseo no ha sido cuantificado de forma sistemática ni ha seguido un criterio completamente uniforme*.

En este contexto, sería necesario profundizar en el impacto de la DU y establecer criterios estandarizados para la evaluación y seguimiento de la salud ósea, así como identificar con mayor precisión qué pacientes presentan un riesgo incrementado de deterioro óseo. De igual forma, analizar uno de los principales factores de riesgo como es la AM y ver qué repercusión tiene en el hueso y en otros perfiles hormonales. Entender en profundidad estos mecanismos constituye un primer paso para esclarecer la fisiopatología de las alteraciones óseas en este contexto, identificar biomarcadores clínicamente útiles y orientar estrategias de prevención y tratamiento más eficaces. Un enfoque integral, que contemple parámetros clínicos, analíticos y radiológicos, permitirá no solo mejorar la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes, sino también reducir la carga asistencial y económica derivada de fracturas y complicaciones óseas potencialmente evitables y aún infardetectadas en esta población de riesgo.

## **2.2 Hipótesis principal**

Los pacientes intervenidos de cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) ileal, con un seguimiento mínimo de un año tras la cirugía, presentan una prevalencia de osteoporosis (definida por un T-score  $\leq -2.5$  DE valorado por densitometría ósea en columna lumbar, cuello femoral o fémur total) mayor al 13% y un deterioro importante de la microarquitectura ósea (TBS), comportando un aumento del riesgo de fractura valorado por la herramienta FRAX®.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo principal**

Evaluar de forma integral la salud ósea en pacientes sometidos a cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) ileal, mediante el análisis conjunto de la densidad mineral ósea (DMO), la microarquitectura ósea (TBS), la prevalencia de fracturas vertebrales y el riesgo de fractura a 10 años estimado por la herramienta FRAX®.

### **3.2 Objetivos secundarios**

1. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la acidosis metabólica (AM) en pacientes sometidos a CR con DUs, estudiando su prevalencia, factores de riesgo, métodos diagnósticos, tratamiento y profilaxis.
2. Determinar la prevalencia de AM de los pacientes incluidos en nuestra cohorte, analizar sus factores de riesgo y evaluar su impacto en diferentes perfiles metabólicos.
3. Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre las alteraciones óseas en pacientes sometidos a CR con DUs, analizando la prevalencia de osteoporosis y los factores de riesgo relacionados.
4. Valorar los factores de riesgo implicados en la aparición de osteoporosis y de degradación de TBS en nuestra cohorte, analizando a su vez si la AM tiene un impacto negativo en estos parámetros.

## **4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

## 4.1 Consideraciones metodológicas

La presente tesis doctoral se ha desarrollado a partir de cuatro estudios que analizan dos aspectos clave en pacientes sometidos a CR con DU ileal: la AM y la salud ósea. Estos estudios incluyen dos revisiones sistemáticas (una sobre AM y otra sobre salud ósea) y dos estudios observacionales originales realizados en cohortes independientes de pacientes con DUs controlados en nuestro centro hospitalario.

Los resultados de las revisiones sistemáticas permitieron delimitar el marco epidemiológico y fisiopatológico de ambas complicaciones. Posteriormente, los estudios de cohortes aportaron evidencia clínica propia y detallada sobre su prevalencia, factores de riesgo, repercusión clínica y posibles vínculos entre ellas. Esta aproximación metodológica combinada nos permitió integrar datos clínicos propios con la evidencia publicada, favoreciendo la conexión entre la investigación científica y su aplicación clínica, lo cual incrementa la solidez y utilidad práctica de las conclusiones alcanzadas.

De los cuatro estudios, tres han sido publicados en revistas científicas indexadas. La revisión sistemática publicadas sobre salud ósea en pacientes con DUs y el estudio observacional, que valora la AM y su impacto en diferentes perfiles metabólicos, han sido incluidos en el compendio de publicaciones de esta tesis doctoral, mientras que la revisión sistemática sobre la AM se incluye como anexo. Los resultados del estudio observacional restante, centrado en la salud ósea, se encuentran desarrollados íntegramente como información adicional en el cuerpo de la presente tesis doctoral.

### 4.1.1 Revisiones sistemáticas

Ambas revisiones siguieron rigurosamente las directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) [222] y utilizaron criterios PICO (*Paciente, Intervención, Comparación, Resultado*) para establecer la elegibilidad de los estudios [223]. Se documentaron de forma detallada los criterios de inclusión y exclusión, las fuentes de datos, la estrategia de búsqueda y el análisis cualitativo. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos se evaluaron mediante la escala de Newcastle-Ottawa [224] y los resultados fueron revisados según la declaración STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) [225].

#### **Estudio 1. Revisión sistemática sobre la acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias.**

En esta revisión se analizó la prevalencia de AM en esta población, los factores de riesgo, los métodos diagnósticos utilizados y su tratamiento.

Se identificaron un total de 421 artículos publicados, donde finalmente se seleccionaron 25 [60,172–177,179,183,191,199,226–239], registrando un total de 5811 pacientes repartidos en 16 trabajos retrospectivos [60,172–177,179,183,191,226,228,231–233,239], 2 transversales [199,229] y 7 prospectivos [227,230,234–238].

Este artículo fue publicado en Actas Urológicas Españolas en 2023 con el título “*Acidosis metabólica tras cistectomía radical con derivación urinaria ileal. ¿Sabemos tanto como creemos? Revisión sistemática. Actas Urol Esp. 2023; 47:195-210.*” [240] y se incluye en el apartado de Anexos de esta tesis.

### **Estudio 2. Revisión sistemática sobre salud ósea en pacientes con derivaciones urinarias.**

En esta revisión se analizaron la prevalencia de osteoporosis en pacientes con DUs y sus factores de riesgo. Se registraron 394 artículos publicados, de los cuales 12 fueron seleccionados [64,149–156,159,195,199]. En total, se identificaron 496 pacientes, repartidos en dos trabajos retrospectivos, cinco transversales y cinco prospectivos. Cuatro estudios incluyeron controles sanos [149,154,156].

Este trabajo fue publicado en Actas Urológicas Españolas en 2024 bajo el título “*¿Por qué los pacientes con derivaciones urinarias tienen un mayor riesgo de fractura ósea? Revisión sistemática sobre los factores de riesgo de osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea en este grupo de pacientes*” *Actas Urol Esp. 2024. 48:497-511* [241] y se incluye en este apartado, formando parte del compendio de esta tesis.

#### **4.1.2 Estudios observacionales originales**

Se diseñaron dos estudios transversales y unicéntricos, que incluyeron pacientes mayores de 40 años sometidos a CR con DU ileal, con al menos un año de seguimiento postquirúrgico. Ambos estudios cumplieron con las directrices STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales transversales [242] y con los estándares de calidad metodológica establecidos para la investigación observacional [243]. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado y se obtuvo la aprobación del comité de ética correspondiente.

### **Estudio 3 (cohorte A). Estudio de acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias**

En esta primera cohorte se incluyeron un total de 133 pacientes (hombres y mujeres) con DUs, con el objetivo de analizar la *prevalencia de AM*, sus *factores de riesgo* y su *impacto metabólico* sobre distintos perfiles bioquímicos. A pesar de la baja representación femenina, la inclusión de ambos性 permitió una caracterización clínica más completa de la AM.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (*CEIm número 2019666*) y publicado en Actas Urológicas Españolas en 2023 bajo el título “*Prevalencia de acidosis metabólica en derivaciones ileales tras más de un año en la cistectomía radical y repercusiones metabólicas secundarias asociadas. Actas Urol Esp. 2023; 47: 494-502*” [244]. Este artículo se incluye como uno de los artículos del compendio de la tesis.

La definición de AM en nuestro estudio fue la definida por las guías KDIGO, que optan por valores de bicarbonato venoso inferiores o iguales a 22mEq/L [187].

#### **Estudio 4 (cohorte B). Estudio de salud ósea en varones con derivaciones urinarias**

Esta segunda cohorte incluyó un total de 112 hombres con DUs y se evaluaron distintos parámetros de salud ósea de una forma integral: DMO, microarquitectura trabecular mediante TBS, presencia de fracturas vertebrales mediante morfometría (VFA) y riesgo de fractura a los 10 años estimado por la herramienta FRAX®.

La DMO se midió utilizando un densitómetro GE-Lunar iDXA (GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, EE. UU.). Estos valores se clasificaron según los criterios de la OMS en cualquiera de las tres localizaciones analizadas (columna lumbar, cuello femoral y fémur total) [85]: normal ( $T\text{-score} \geq -1$  DE), osteopenia ( $T\text{-score}$  entre  $-1$  y  $-2.5$  DE) y osteoporosis ( $T\text{-score} \leq -2.5$  DE). El TBS se obtuvo a partir de las exploraciones DXA mediante el software TBS iNsight versión 2.0 (Medimaps, Francia), categorizándose como microarquitectura normal ( $TBS > 1.31$ ), parcialmente degradada ( $TBS$  entre  $1.31$  y  $1.23$ ) o degradada ( $TBS < 1.23$ ) [122–124]. La presencia de fracturas vertebrales se evaluó desde T4 hasta L5 mediante morfometría vertebral asistida (VFA) [132]. En aquellos casos en los que la interpretación primaria fue inconclusa, se realizaron radiografías espinales adicionales. Además, se analizaron variables clínicas relevantes y parámetros bioquímicos séricos. La definición de AM fue definida con valores de bicarbonato venoso  $\leq 22\text{mEq/L}$  [187].

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (*CEIm número 2019643*) y registrado en ClinicalTrials.gov (*NCT04153227*). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito para su inclusión.

En este estudio se calculó el tamaño muestral en base a una prevalencia esperada de osteoporosis del 36% en varones con DUs tras CR [154] y del 13% en la población masculina sana [94]. Asumiendo un error alfa de 0.05 y un error beta inferior a 0.2, se estimó un tamaño muestral mínimo de 58 pacientes. Se aplicó un ajuste por una tasa de pérdidas estimada del 10%, utilizando el método de aproximación ARCSINUS.

El análisis estadístico incluyó el uso de pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas, U de Mann–Whitney y Kruskal–Wallis para variables continuas y regresiones logísticas multivariantes para identificar factores de riesgo asociados a osteoporosis y TBS degradado. Se calcularon correlaciones de Pearson ( $r$ ) entre variables continuas. El análisis fue realizado con R versión 4.3.0 (R Core Team 2021) y RStudio versión 2023.03.0 (Build 386). Se consideró significación estadística un valor de  $p \leq 0.05$ .

## 4.2 Publicación del estudio 2

**¿Por qué los pacientes con derivaciones urinarias tienen un mayor riesgo de fractura ósea? Revisión sistemática sobre los factores de riesgo de osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea en este grupo de pacientes.**

Domínguez García A, MD; Muñoz Rodríguez J, PhD; Prats López J, PhD; Casado Burgos E, MD; Cuadrench Solorzano S, MD; Zegrí de Olivar M.E, MD; Gavaldà Guillén A, MD; Serra Aracil X, PhD.

Actas Urol Esp. 2024; 48:497-511.

Cuartil Cirugía (Journal Citation Report): Q3 (91/133)

Factor de Impacto (Journal Citation Report-2024): 1.2



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### ¿Por qué los pacientes con derivaciones urinarias tienen un mayor riesgo de fractura ósea? Revisión sistemática sobre los factores de riesgo de osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea en este grupo de pacientes



A. Domínguez García<sup>a,\*</sup>, J. Muñoz Rodríguez<sup>a</sup>, J. Prats López<sup>a</sup>, E. Casado Burgos<sup>b</sup>, S. Cuadrench Solorzano<sup>a</sup>, M.E. Zegrí de Olivar<sup>a</sup>, A. Gavaldà Guillén<sup>a</sup> y X. Serra Aracil<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Departamento de Cirugía, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva., Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Departamento de Cirugía, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 1 de noviembre de 2023; aceptado el 30 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2023

#### PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;  
Densidad mineral ósea;  
Fractura;  
Acidosis metabólica;  
Derivación urinaria;  
Cistectomía radical;  
Tumor vesical

#### Resumen

**Introducción:** Los pacientes intervenidos de cistectomía radical y portadores de derivaciones urinarias (DU) presentan un mayor riesgo de fractura ósea que la población general. Aunque se ha descrito una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes, todavía se desconoce el mecanismo por el cual siguen esta tendencia.

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura para analizar la prevalencia de osteoporosis y alteraciones óseas en pacientes con DU ileales y los posibles factores de riesgo asociados.

**Adquisición de evidencia:** Revisamos todos los artículos publicados en PubMed® y Cochrane Library antes de diciembre de 2022 siguiendo las recomendaciones PRISMA.

**Síntesis de evidencia:** Se identificaron 394 publicaciones, de las cuales 12 cumplieron los criterios de inclusión, sumando un total de 496 pacientes. Seis de los doce estudios presentaron disminuciones en los valores de la DMO. La prevalencia de osteoporosis se especificó en tres artículos, oscilando entre el 0 y el 36%. Factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(A. Domínguez García\).](mailto:adominguez@tauli.cat)

la acidosis metabólica y la función renal parecen influir en el deterioro del tejido óseo, mientras que el tipo de DU, el tiempo de seguimiento y los niveles de 25-hidroxivitamina D y patahornama ofrecen datos contradictorios o menos evidencia. La heterogeneidad de los estudios analizados podría sesgar estas interpretaciones.

© 2023 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Osteoporosis;  
Bone mineral density;  
Fracture;  
Metabolic acidosis;  
Urinary diversion;  
Radical cystectomy;  
Bladder cancer

#### Why do patients with urinary diversions have an increased risk of bone fracture? A systematic review on risk factors for osteoporosis and bone mineral density loss in this group of patients

##### Abstract

**Introduction:** Patients undergoing radical cystectomy with urinary diversions (UDs) are at increased risk of bone fractures compared to the general population. Although a loss of bone mineral density (BMD) has been described in patients with UDs, we still do not know with certainty why these patients follow this tendency.

**Objective:** We performed a systematic review of the available literature to analyze the prevalence of osteoporosis and bone alterations in patients with ileal UD and the possible associated risk factors.

**Evidence acquisition:** We systematically searched PubMed® and Cochrane Library for original articles published before December 2022 according to PRISMA guidelines.

**Evidence synthesis:** A total of 394 publications were identified. We selected 12 studies that met the inclusion criteria with 496 patients included. Six of the twelve studies showed decreased BMD values. Prevalence of osteoporosis was specified in three articles, with values ranging from 0% to 36%. Risk factors such as age, sex, body mass index, metabolic acidosis and renal function appear to have an impact on bone tissue reduction, while type of UD, follow-up, 25-hydroxyvitamin D and parathormone had less evidence or contradictory data. The heterogeneity of the studies analyzed could lead to interpretation bias.

**Conclusions:** UDs are associated with multiple risk factors for osteoporosis and bone fractures. Identifying patients at highest risk and establishing diagnostic protocols in routine clinical practice are essential to reduce the risk of fractures and the resulting complications.

© 2023 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Toda investigación empieza con una pregunta a la que queremos dar respuesta. Gran parte del éxito del método científico está relacionado con la habilidad de los investigadores en poder generar una hipótesis de calidad. Simon Sinek, escritor inglés experto en liderazgo y motivación, destacó hace años el poder de las preguntas en su idea del círculo dorado. En ella subraya el preguntarse el «por qué», por delante de otras cuestiones como el «qué» y el «cómo», para generar un mayor impacto en nuestra búsqueda<sup>1</sup>.

En los últimos años dos estudios, que incluyeron en total más de 55.000 personas, reportaron que los pacientes sometidos a cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) tienen entre un 21-48% más de riesgo que la población general de presentar una fractura por fragilidad<sup>2,3</sup>. Una de las suposiciones radica en que estos pacientes sufren cambios metabólicos en el hueso como consecuencia de la DU, comportando un aumento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas. En estos pacientes, especialmente los de edad avanzada, presentar una fractura por fragilidad resultaría en un aumento de la mortalidad respecto a la esperada por el propio proceso oncológico<sup>4</sup>. Este hecho subraya la importancia de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo.

Por qué los pacientes con DU tienen más probabilidades de desarrollar un mayor deterioro del tejido óseo sigue siendo una incógnita. Históricamente, se ha apuntado a la acidosis metabólica (AM) como una de las posibles explicaciones a este fenómeno, aunque los datos publicados hasta la fecha son contradictorios. Recientemente, Pozo et al.<sup>5</sup> investigaron el impacto de las DU en el riesgo de fractura. Aunque cinco de los nueve estudios examinados demostraron una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), no consiguieron profundizar en las posibles causas desencadenantes.

Dada esta problemática, nuestro objetivo es realizar una revisión sistemática para analizar la tasa de osteoporosis en pacientes con DU ileales y los posibles factores de riesgo relacionados con su aparición. Esta información nos permitirá identificar pacientes con mayor riesgo de fractura y desarrollar estrategias preventivas con el fin de garantizar la supervivencia y mantener la calidad de vida.

## Adquisición de la evidencia

### Búsqueda en la literatura

Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura existente publicada previamente a diciembre de 2022 mediante

PubMed® y Cochrane Library siguiendo las recomendaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>6</sup>. Los resultados fueron revisados según la declaración STARD<sup>7</sup>. Las palabras clave utilizadas fueron ((urinary diversion) OR (radical cystectomy)) AND ((osteoporosis) OR (osteopenia) OR (osteomalacia) OR (bone disorders) OR (bone mineral density))<sup>8</sup>.

### Criterios de inclusión y exclusión

Dos autores de forma independiente (A.D. y J.M.) dirigieron la elegibilidad de los artículos seleccionados. Las diferencias surgidas fueron discutidas con un tercer investigador (X.S.). La elegibilidad de los estudios fue definida mediante los criterios PICO: pacientes adultos con tumor vesical, patología funcional vesical o traumatológica (*Patients*) operados de CR con DU ileal (*Intervention*) comparándolo con diferentes tipos de DU, controles sanos o sin comparador (*Comparators*) evaluando su impacto en la densidad mineral ósea (DMO) y otros parámetros óseos (*Outcome*) en estudios prospectivos, retrospectivos o transversales.

Se incluyeron publicaciones escritas en cualquier idioma sobre CR con DU ileales que describieran alteraciones en la DMO. Se excluyeron los estudios que no cumplieran los

criterios de inclusión, pacientes de edad pediátrica, estudios de experimentación animal, revisiones, casos clínicos, comunicaciones de congresos y editoriales. La calidad de los estudios observacionales y el riesgo de sesgo fueron evaluados mediante la escala de Newcastle-Ottawa<sup>9</sup>.

### Síntesis de la evidencia

### Selección y características de los estudios

Se registraron 394 artículos publicados, de los cuales 12 fueron seleccionados<sup>10-21</sup> (fig. 1). Se identificaron un total de 496 pacientes, repartidos en dos trabajos retrospectivos, cinco transversales y cinco prospectivos (tabla 1). Cuatro estudios incluyeron controles sanos<sup>13,17,18</sup>. Los parámetros analíticos y densitométricos analizados y las correlaciones entre diferentes variables se describen en las tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

### Osteoporosis o pérdida de DMO

La osteoporosis densitométrica se define como el valor de DMO de columna lumbar, cuello femoral o cadera total con una T-score (comparación con la población joven del mismo

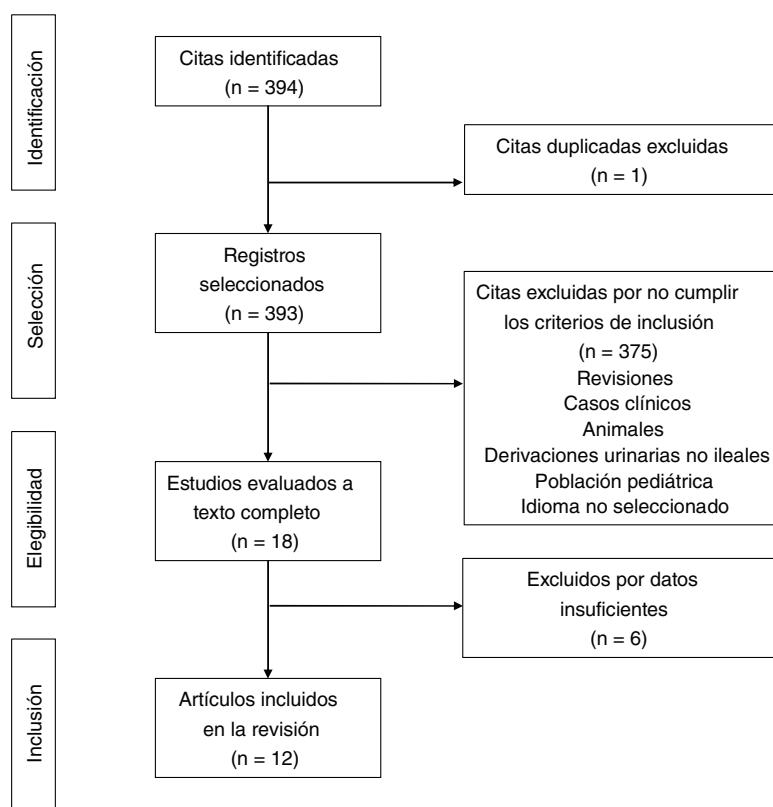


Figura 1 Diagrama de flujo del programa de selección de artículos según las guías PRISMA.

Tabla 1 Características de los estudios seleccionados

Estudio	Año	Tipo de estudio	N total	Tipo de derivación (n)	Edad (años)		Sexo (n)	Peso (kg)	Altura (cm)	Tiempo tras la cistectomía, meses (m) o años (a)
					H	M				
Davidsson et al.	1995	Transversal	39	Conducto ileo/colon (20) Reservorio cecal (19) Neovejiga ileal (14)	67 (24-81) 60 (42-73) 72,4 (62-81)	15 16 14	5 3 0	NR NR NR	NR NR NR	15 (7-29) a 9 (5-15) a 5-8 a
Tschopp et al. Campanello et al.	1996	Retrospectivo Transversal	14 48	Reservorio ileal Kock (34) Conducto ileal (14)	56 (26-75) 72 (62-81)	16 11	18 3	NR NR	NR NR	6,5 (2-17) a 6,1 (2-17) a
Kawakita et al.	1996	Retrospectivo	46	Reservorio continente Kock (20) Reservorio continente Indiana (15) Conductos ileales (11)	58 (2) 63 (2) 61 (3)	20 15 11	0 0 0	NR NR NR	NR NR NR	62,1 (5,8) m 36,3 (4,5) m 62,9 (15,4) m
Poulsen et al.	1997	Prospectivo	48	Neovejiga ileal (25) Neovejiga ileal (7) Control (16)	67 (44-75) 57 (42-68) 62 (34-80)	25 7 16	0 0 0	NR NR NR	NR NR NR	2 a 1 (0,7-3,7) a + 2 a 2 a
Giannini et al.	1997	Transversal	41	Neovejiga ileal (25) Control (16) Reservorio ileal tipo Kock (28)	62,7 (11,5) 60,8 (11,9) 57 (29-77)	25 16 14	0 17 14	NR NR NR	71,4 (2,2) 75,6 (1,7) NR	170 (0,9) 172 (1,3) NR
Campanello et al. Fujisawa et al.	1999 2000	Prospectivo Transversal	28 33	Neovejiga sigmoidé (23) Neovejiga ileocólica (8) Neovejiga colónica (2)	62,8 (8)	33	0	NR NR NR	NR NR NR	8,8 (5,16) a 28,4 (4-114) m 46,6 (2,8) m
Sevin et al.	2002	Prospectivo	41	Neovejiga ileal (17) Reservorio continente Indiana (10) Control (14)	56,6 (48-71) 59,5 (54-65) 63 (52-75)	17 10 14	0 0 0	NR NR NR	NR NR NR	33,6 (10,1) m 56 (9,1) m 9 a
Pfitzemann et al.	2003	Transversal	94	Reservorio ileocecal Mainz I (78) Neovejiga ileal (16)	51,6 (33,9-64,6)	53	41	NR	NR	NR
Jonsson et al.	2005	Prospectivo	26	GT (12 pacientes) / GC (14 pacientes) Reservorio ileal Kock (23) Neovejiga Kock (3)	GT: 58 (4,6) GC: 55,9 (3,2)	6 7	6 7	NR NR	NR NR	GT: 11,5 (1,2) a GC: 8,1 (0,8) a
Incel et al.	2006	Prospectivo	38	Reservorio ileal Stanford (11) Conducto ileal (8) Control (19)	60,09 (6,37) 68,87 (9,37) 64,21 (6,08)	11 8 19	0 0 0	NR NR NR	NR NR NR	59 (19,2) m 36 (22) m

GC: grupo de control; GT: grupo por tratar; H: hombres; M: mujeres; N: número; NR: no reportado en el artículo.  
Los datos se presentan mediante media (desviación estándar) o mediana (mínimo-máximo).

**Tabla 2** Parámetros en muestras de sangre y de orina de los estudios

Estudio	N total	Tipo de derivación (n)	Gáseos-tria (%)	pH	Bicarbonato (mmol/l)	Creatinina (mg/dl)	eFGFR (ml/min/renal, 1,73 m <sup>2</sup> ) n (%)	Insuficiencia (UI/l)	FA (mmol/l)	Calcio (mmol/l)	25(OH)D (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Phidronatina (pmol/mmol)	Osteocalcina (μg/l)	PINP (ng/ml)	beta-Crosslaps (ng/l)	
Tschopp et al.	14	Neovejiga ileal (14)	Venosa 0 (0%)	7,374 (7,331-7,393)	24 (18,1-31,7)	NR (1-1,5)	1,2 (35,7%)	81 (52-96)	2,4 (2,09-2,54)	20,8 (8,7-27,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Davidson et al.	39	Conducto ileo/colon (20)	Venosa NR	7,42 (0,03)	0,6 (1,6)	NR (1,6)	71 (48-118)	(48)	209,96 (0,8)	2,33 (7,2)	25,2 (28,29)	41,49 (28,29)	NR	NR	NR	NR	
Reservorio cecal (19)	7,44 (0,04)	0,9 (1,6)	NR (1,6)	82 (48-127)	NR (42)	NR (42)	179,96 (0,99)	2,31 (0,6)	22,8 (9,6)	27,34 (10,37)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Campanello et al. (1996)	Arterial 3/25 (12%)	7,4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Reservorio ileal Kock (34)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Conducto ileal (14)	Arterial 7/46 (15%)	7,3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Kawakita et al.	46	Reservorio continente Kock (20)	1/20 (5%)	7,392 (0,004)	24,9 (0,4)	NR (0,06)	0,9 (0,06)	NR (9,6)	227 (0,06)	8,7 (0,06)	NR	27 (3) (7,1)	48,6 (7,1)	NR	NR	NR	NR
Reservorio continente Indiana (15)	5/15 (33%)	7,388 (0,006)	23,8 (0,6)	NR (0,06)	0,8 (0,06)	NR (0,06)	NR (53,5)	NR (0,11)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Conductos ileales (11)	1/11 (9%)	7,392 (0,005)	25,3 (0,5)	NR	NR	NR	NR	NR	216 (22,9)	8,6 (0,1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Neovejiga ileal (25)	Arterial NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Poulsen et al. Giannini et al.	Neovejiga ileal (25)	Venosa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Neovejiga ileal (25)	Control (16)	7,38 (0,01)	23,5 (0,5)	NR (0,01)	0,99 (0,03)	NR (0,02)	2,25 (0,02)	NR (0,97)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

Tabla 2 (continuación)

Estudio	N total	Tipo de derivación (n)	Gasometría	AM n (%)	pH	Bicarbonato (mmol/l)	EB (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	eFGFR (ml/min/ renal, 1,73 m <sup>2</sup> ) n (%)	Insuficiencia (U/l)	FA (mmol/l)	Calcio (mg/ml)	25(OH)D (ng/ml)	PTH (pg/ml)	PiNP (pmol/mmol)	Osteocalcina (μg/l)	Deoxi-piridinolina (pmol/mmol)	PiNP (ng/ml)	beta-Crosslaps (ng/l)
Campanello et al. (1999)	28	Reservorio ileal Kock (28)	Arterial	NR	NR	NR	NR	NR	83 (5)	NR	NR	NR	41,7 (3,8)	NR	NR	NR	NR	NR	
Fujisawa et al. (33)	33	Neovejigas Arterial (35,36%) (0,04)	12/33 (3,4)	7,38 (3,6)	22,9 (3,4)	-1,63 (0,2)	NR	NR	23,7 (7,6)	9,3 (0,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Pfizzenmaier et al. (94)	94	Reservorio ileal (3,12%) (7,39-7,42)	3/94 (1,38-1,65)	7,41 (7,39-7,42)	7,41 (1,65)	1 (0,9-1,2)	NR	NR	NR	2,4 (2,34-2,49)	10,15-22,7 (2,49)	NR	15,35 (2,4)	NR	NR	7,2 (4,7-10,2)	100 (73,3-12,3)	295,5 (408,2)	
Sevin et al. (41)	41	Neovejiga ileal (17)	Arterial	NR	NR	NR	NR	NR	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
		Reservorio continente Indiana (10)																	
Incel et al. (14)	38	Control (14)	Arterial 0 (0%)	7,36 (0,3)	31,6 (3,4)	5,8 (3,8)	1 (0,2)	NR	NR	NR	84,8 (15,1)	9,3 (0,5)	NR	NR	59,1 (25,5)	NR	NR	NR	
		Reservorio ileal Stanford (11)														43 (25,17)			
		Conducto ileal (8)																	
		Control (19)																	
Jonsson et al. (26)	26	Venosa 0 (0%)	NR																
		GC (12)																	
		GC (14)																	

AM: acidosis metabólica; EB: exceso de base; eFGFR: filtrado glomerular renal estimado; FA: fosfatasa alcalina; GC: grupo de control; GT: grupo por tratar; N: número; NR: no reportado en el artículo; PiNP: propéptido del colágeno tipo I; PTH: parathormona; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D. Los datos se presentan mediante media (desviación estándar) o mediana (mínimo-máximo). En negrita se han expresado los valores que han demostrado diferencias estadísticamente significativas. Se han realizado conversiones en algunos parámetros para homogeneizar las unidades de medida.

**Tabla 3** Valores de la densidad mineral ósea de los estudios analizados según la técnica realizada

Estudio	DPA	DXA	Tipo de derivación	N	DMO corporal total	DMO columna lumbar	DMO cuello femoral	Z-score triángulo de Ward	Z-score cuerpo total	Z-score columna lumbar	Z-score cadera total	Z-score triángulo de Ward	T-score cuello total	T-score columna lumbar	T-score cuello femoral
Davidson et al.	✓	Conducto ileo/colon	18					0,223 (0,424)**	-0,089 (0,681)	-0,217 (0,931)	0,312 (0,644)	0,114 (0,950)			
	✓	Reservorio cecal	15					-0,154 (1,083)	-0,354 (1,090)	-0,485 (1,065)	-0,099 (1,012)	-0,399 (1,058)			
Tschopp et al.	✓	Neovagina ileal	14					0,3 (0,371)	0,3 (0,272)	0,24 (0,255)	-0,21 (0,422)				
Campanello et al., 1996	✓	Reservorio ileal Kock	34					-0,26 (0,14)	-0,17 (0,26)	-0,28 (0,25)					
Kawakita et al.	✓	Conducto ileal	11					0,05 (0,41)	0,62 (0,47)	0,21 (0,34)					
	✓	Reservorio continente Kock	20					0,19 (0,22)	0,19 (0,22)	-0,52 (0,19)					
	✓	Reservorio continente Indiana	15					-0,30 (0,3)	-0,30 (0,37)	-0,61 (0,37)					
	✓	Conductos ileales	11					0,31 (0,20)	-0,22 (0,20)						
Giannini et al.	✓	Neovagina ileal	25		0,97 (0,03)	0,74 (0,03)	0,52 (0,03)								
	✓	Controles sanos	16		1,05 (0,03)	0,84 (0,03)	0,61 (0,04)								
Fujisawa et al.	✓	Neovagina sigmoides, ileocóticas, colónicas	35					-0,35 (1,031)	-0,82 (0,99)			-0,94 (1,01)			
Sevin et al.	✓	Neovagina ileal	17	1	0,77 (0,1)*	0,77 (0,2)*	0,52 (0,2)		-1,5 (1,1)*	-1,5 (1,1)			-1,3 (0,5)*		
	✓	Reservorio continente Indiana	10		1,1 (0,4)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)		-0,9 (1,1)	-0,9 (1,1)			-0,8 (0,9)		
	✓	Controles sanos	14		1,2 (0,2)	0,948 (0,06)	0,694 (0,045)	0,9 (0,1)	0,1 (1)	-0,6 (0,5)					
Jonsson et al.	✓	Grupo de tratamiento	12	1,003 (0,039)	0,948 (0,06)	0,694 (0,045)	0,948 (0,045)						-1,692 (0,436)		
	✓	Grupo control	14	1,027 (0,031)	0,998 (0,06)	0,756 (0,013)	0,998 (0,013)						-1,643 (0,455)	-0,65 (0,520)	
Incel et al.	✓	Reservorio ileal Stanford	11		1,11 (0,14)	0,99 (0,11)	0,99 (0,11)						-0,91 (0,193)	-0,63 (0,402)	
	✓	Conducto ileal	8		1,02 (0,13)*	0,90 (0,11)*	0,90 (0,11)*						-1,76 (1,18)	-1,43 (0,82)	
	✓	Controles sanos	19		1,19 (0,16)	1,02 (0,25)	1,02 (0,25)						-0,27 (1,3)	-0,21 (1,04)	

DMO: densidad mineral ósea; DPA: densitometría fotónica dual; DXA: densitometría radiológica dual.

La DMO se expresa en g/cm<sup>2</sup>.

En negrita se han expresado los valores que han demostrado diferencias estadísticamente significativas (\*comparado con control sano; \*\*comparado con los valores normales).

**Tabla 4** Correlaciones entre diferentes parámetros analizados

Variables	Estudio	DMO corporal total	DMO columna lumbar	DMO fémur radio distal	pH	1,25(OH)D Fa ósea	PTH	osteocalcina	P1NP	Hidroxiprolina	Deoxipiridolina	Calcio orina	beta-CrossLaps
Tiempo de seguimiento	Campanello et al. (1996)												
	Reservorio ileal Kock (34)	r=0,06, p=0,75	r=0,05, p=0,8	r=0,27, p=0,16									
	Conducto ileal (14)	r=0,2, p=0,55	r=0,32, p=0,36	r=0,1, p=0,72									
	Giannini et al.												
	Pfizenmaier et al.												
Edad	Giannini et al.	r=-0,45, p<0,03											
	Pfizenmaier et al.												
Exceso de base	Campanello et al. (1999)	r=0,43, p=0,02 <sup>a</sup>											
	Pfizenmaier et al.												
	Sevin et al.												
	Neovieja ileal (17)	r=0,77, p=0,0003	r=0,68, p=0,002	r=0,19, p=0,0002									
	Reservorio Indiana (10)												
pH	Fujisawa et al.												
	Giannini et al.												
	Pfizenmaier et al.												
	Kawakita et al.												
Bicarbonato	Kawakita et al.												

Tabla 4 (continuación)

Variables	Estudio	DMO corporal total	DMO columna lumbar	DMO fémur	pH	1,25(OH)D FA ósea	PTH	osteocalcina	P1NP	Hidroxiprolina	Deoxipiridolina	Calcio orina	beta-Crosslaps
eFGR	Campanello et al. (1999) Pfizenmaier et al.	r=0,39, p=0,06 <sup>a</sup>	r=0,45, p=0,1 <sup>a</sup>	r=0,53, p=0,004 <sup>a</sup>	r=0,4, p=0,04	r=0,43, p<0,02	r=0,72, p<0,001						
	Jonsson et al.				NR, p>0,05								
DMO radio distal FA ósea	Pfizenmaier et al. Campanello et al. (1999)	r=0,39, p=0,06 <sup>a</sup>	r=0,56, p<0,02 <sup>a</sup>	r=0,37, p<0,05 <sup>a</sup>	r=0,59, p<0,001 <sup>a</sup>	r=0,43, p<0,001 <sup>a</sup>	r=0,72, p<0,001						
Osteocalcina	Campanello et al. (1999)		r=0,48, p<0,01 <sup>a</sup>	r=0,48, p<0,01 <sup>a</sup>	r=0,48, p<0,01 <sup>a</sup>	r=0,50, p<0,007 <sup>a</sup>	r=0,72, p<0,001						
1,25(OH)D 25(OHD)	Campanello et al. (1999) Pfizenmaier et al.	r=0,45, p=0,02	r=0,45, p=0,06 <sup>a</sup>	r=0,41, p=0,06 <sup>a</sup>	NR, p>0,05	r=0,43, p<0,001 <sup>a</sup>	r=0,72, p<0,001						
Deoxipiridolina	Fujisawa et al.	r2=0,256, p=0,032				r=0,49, p<0,001							
N-terminal telopeptido Calcio sérico	Kawakita et al. Fujisawa et al. Giannini et al.	r=−0,33, p<0,05	r=−0,49, p<0,001	r=−0,261, p=0,030		r=−0,48, p<0,02							

DMO: densidad mineral ósea; eFGR: filtrado glomerular renal estimado; FA: fosfatasa alcalina; NR: no reportado; P1NP: propéptido del colágeno tipo I; PTH: hormona paratiroidiana.

<sup>a</sup> El artículo de Campanello et al. de 1999 la DMO se expresa en los cambios encontrados en la DMO en 3 años.

En negrita se han expresado los valores que han demostrado diferencias estadísticamente significativas.

sexo) inferior o igual a  $-2,5$  desviaciones estándar (DE), mientras que la osteopenia se corresponde con valores de T-score entre  $-1$  y  $-2,5$  DE<sup>22</sup>. El valor de Z-score (más utilizado en población menor de 50 años) hace referencia al número de DE de la DMO del paciente comparado con la población de su misma edad y sexo.

Seis artículos detallaron los valores de la DMO mediante Z-score<sup>10,12,13,15,16,19</sup> y tres mediante T-score<sup>17,18,21</sup>. Seis describieron una disminución en los valores de la DMO<sup>13,16-20</sup> y siete no encontraron alteraciones significativas<sup>10-15,18</sup>. Tres estudios especificaron la prevalencia de osteoporosis<sup>12,17,21</sup>. Mientras que Giannini et al.<sup>17</sup> describieron que el 36% y el 32% de las neovejigas ileales presentaron valores de T-score menores a  $-2,5$  DE en fémur y columna lumbar, respectivamente, dos artículos no encontraron ningún paciente con osteoporosis<sup>12,21</sup> ni osteopenia<sup>12</sup>. Kawakita et al.<sup>19</sup> encontraron que el 11% de sus pacientes presentaron valores de Z-score por debajo de  $-2$  DE y un 41% por debajo de  $-1$  DE. Pfizenmaier et al.<sup>20</sup> identificaron un 16,67% con valores de DMO por debajo del rango normal, y otro estudio presentó valores de T-score en rango de osteopenia<sup>21</sup>. Solo una publicación identificó fracturas vertebrales en hombres, encontrándose en el 12,5% de neovejigas y en el 25% de conductos ileales, sin observar fracturas en las mujeres<sup>10</sup>.

### Factores de riesgo de osteoporosis y fractura

#### Edad

Siete artículos incluyeron pacientes menores de 60 años<sup>10,11,13,14,19-21</sup>, siete con edades comprendidas entre los 60-70 años<sup>13-19</sup> y dos con pacientes por encima de 70 años<sup>10,12</sup>. Tres artículos del primer grupo<sup>13,19,20</sup>, cinco del segundo<sup>13,16-19</sup> y ninguno del último encontraron alteraciones en la DMO.

Tres estudios demostraron correlaciones con parámetros óseos<sup>14,17,20</sup>. Giannini et al.<sup>17</sup> observaron una correlación negativa entre la edad y la DMO de cuello femoral y triángulo de Ward (área del cuello femoral con menor DMO). Pfizenmaier et al.<sup>20</sup> describieron una correlación negativa entre edad y osteocalcina (marcador de formación ósea) y  $\beta$ -CrossLaps (marcador de resorción ósea), pero no con el propéptido del colágeno tipo I (P1NP) (marcador de resorción ósea), aunque no estudiaron esa relación con pruebas de imagen. Por último, Poulsen et al.<sup>14</sup> advirtieron una relación lineal significativa entre edad y DMO corporal total en DU, pero no en controles sanos.

#### Índice de masa corporal (IMC)

Tres artículos expusieron datos sobre el IMC, la altura o el peso<sup>10,14,17</sup>. Giannini et al.<sup>17</sup> no observaron diferencias en altura y/o peso entre neovejigas y controles sanos, aunque el primer grupo presentó valores disminuidos en la DMO. Poulsen et al.<sup>14</sup> demostraron una relación lineal significativa entre peso, altura y DMO corporal total en neovejigas y controles sanos en el momento inicial del estudio.

#### Sexo femenino y menopausia

Cinco estudios incluyeron mujeres en los grupos analizados<sup>10,11,15,20,21</sup>, pero ninguno analizó si el sexo biológico tuvo implicaciones como factor de riesgo de

osteoporosis. Solo en uno se observaron alteraciones en la DMO de forma global<sup>20</sup>. Campanello et al.<sup>10</sup> estudiaron el impacto de la menopausia. Tras comparar doce mujeres con menopausia con ocho en edad premenopáusica, el primer grupo presentó valores significativamente menores en la DMO de cuerpo total, sin observar diferencias en fémur, columna lumbar o radio.

### Tipo de DU

La influencia del tipo de DU fue estudiada en seis artículos<sup>10,13,15,17-19</sup>. En tres de ellos no se observaron diferencias en la DMO al comparar diferentes tipos de DU<sup>10,15,19</sup>. Tres estudios emplearon controles sanos como comparadores<sup>13,17,18</sup>. Sevin et al.<sup>13</sup> observaron menores valores de exceso de base (EB) y DMO en columna y fémur en neovejigas en comparación con los controles. Estas diferencias no fueron observadas con las DU continentes cateterizables tipo Indiana (derivación colónica). Por el contrario, Incel et al.<sup>18</sup> obtuvieron peores resultados en conductos ileales, pero no en reservorios continentes tipo Stanford. La mayor edad del primer grupo podría justificar estas diferencias. Ninguno de los dos autores previos comparó directamente las DU entre sí. Por último, las neovejigas del análisis de Giannini et al.<sup>17</sup> presentaron peores valores de DMO en cuello femoral y triángulo de Ward que los controles.

Adicionalmente, Davidsson et al.<sup>15</sup> realizaron un análisis histomorfométrico mediante biopsia ósea sin identificar defectos de la mineralización ni aumento de la resorción en pacientes con diferentes DU, aunque la tasa de aposición mineral (parámetro de formación ósea) fue menor en reservorios continentes respecto al grupo control.

### Tiempo de seguimiento

Los estudios analizados engloban un tiempo de seguimiento entre 2 y 15 años. Dos análisis prospectivos examinaron la existencia de cambios densitométricos durante el seguimiento<sup>11,14</sup>. En el estudio de Poulsen et al.<sup>14</sup> no se observó una mayor pérdida de DMO en pacientes con DU comparado con controles sanos tras dos años de seguimiento<sup>14</sup>. De igual forma, Campanello et al.<sup>11</sup> no demostraron cambios significativos en la DMO tras tres años. Kawakita et al.<sup>19</sup> observaron que los máximos niveles de deoxipiridinolina (marcador urinario de resorción ósea) se obtuvieron inmediatamente tras la CR y disminuyeron progresivamente hasta el primer año postoperatorio, manteniéndose estables, pero en rango elevado. Giannini et al.<sup>17</sup> compararon dos grupos con diferentes tiempos de seguimiento (< 36 vs.  $\geq 36$  meses)<sup>17</sup>. El segundo grupo presentó mayores valores de pH y calcio, pero menores de hidroxiprolina (marcador urinario de resorción ósea) y DMO intertrocanterea, sin observar diferencias en la DMO de columna lumbar y cuello femoral. Además, demostraron una correlación positiva entre el tiempo desde la cirugía y los valores de pH, parathormona (PTH) e hidroxiprolina.

## Función renal

Nueve estudios detallaron los valores de creatinina o filtrado glomerular renal estimado (eGFR)<sup>10,12,13,15,17-21</sup> en pacientes con DU. Tres cifraron la prevalencia de insuficiencia renal (IR) entre el 5 y el 50%<sup>12,15,21</sup>. Cuatro incluyeron pacientes sin IR<sup>13,14,17,21</sup> y seis no describieron este dato<sup>10,11,16,18-20</sup>.

El impacto de la función renal fue analizado en tres estudios<sup>11,20,21</sup>. Campanello et al.<sup>11</sup> demostraron una correlación significativa entre eGFR y los cambios producidos en la DMO (corporal total, fémur y columna lumbar) y marcadores séricos de remodelado óseo, tras tres años de seguimiento. Aunque la mayoría presentaban una función renal normal, se observaron cambios significativos en la DMO al disminuir los valores de eGFR durante el periodo de estudio. En el artículo de Jonsson et al.<sup>21</sup> los pacientes con IR (grupo a tratar con calcio y vitamina D<sub>3</sub>) tuvieron peores cifras de osteocalcina sérica, EB y bicarbonato que el grupo control, aunque estos dos últimos valores estaban dentro del rango de normalidad. Los valores de DMO corporal total, columna lumbar, cuello femoral y cadera total también fueron menores en pacientes con IR, aunque las diferencias no fueron significativas. En este mismo estudio se describió una correlación positiva entre eGFR y el T-score de cuello femoral. Por último, Pfitzenmaier et al.<sup>20</sup> no observaron ninguna correlación.

## Acidosis metabólica (AM)

Seis estudios analizaron el equilibrio ácido-base mediante una gasometría arterial<sup>10,11,13,14,16,18-20</sup> y cuatro mediante una gasometría venosa<sup>12,15,17,21</sup>. Tres artículos no detectaron pacientes con AM<sup>12,18,21</sup>. Cuatro describieron una prevalencia de AM situada entre el 3,1 y el 36,3%<sup>11,16,19,20</sup>.

Seis artículos compararon los valores gasométricos obteniendo datos discordantes<sup>10,13,15,17,19,21</sup>: cuatro no evidenciaron diferencias en valores de pH<sup>13,15,17,19</sup>, bicarbonato<sup>13,19</sup> o EB<sup>15</sup> entre grupos, mientras que otros las encontraron en pH<sup>10</sup>, bicarbonato<sup>17,21</sup> o EB<sup>13</sup>.

Tres estudios compararon pacientes con y sin alteraciones del equilibrio ácido-base<sup>14,16,19</sup>. Kawakita et al.<sup>19</sup> observaron que los pacientes con AM tenían significativamente peores valores de Z-score en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, respecto a los no acidóticos. Además, presentaron mayores niveles de piridinolina y deoxipiridinolina (marcadores urinarios de resorción ósea). Por el contrario, no notaron diferencias significativas en los valores de bicarbonato y pH entre los tres tipos de DU. Poulsen et al.<sup>14</sup> compararon pacientes según el valor de EB (mayor o menor de -2 mmol/l) en la gasometría capilar arterial, sin evidenciar diferencias en la DMO (corporal total, columna lumbar y radio) ni en la excreción urinaria de calcio y fosfato. Todos presentaron una función renal normal. Por último, Fujisawa et al.<sup>16</sup> observaron que los pacientes con menor pH mantuvieron mayores niveles de marcadores de resorción y una DMO disminuida.

Siete estudios examinaron medidas analíticas relacionadas con la AM<sup>10,11,13,16,17,19,20</sup>, analizando el impacto del EB<sup>11,13,20</sup>, pH<sup>16,17,19,20</sup> o bicarbonato<sup>19</sup> sobre diferentes parámetros óseos. Se identificaron correlaciones significativas entre la AM y los valores de DMO en tres estudios<sup>10,11,13</sup>, entre la AM y marcadores de regeneración ósea en un estudio<sup>16</sup>, y

entre la AM y la excreción urinaria de calcio en un estudio<sup>17</sup>. Dos estudios no encontraron ninguna correlación entre la AM y la DMO<sup>19,20</sup>.

## 25-hidroxivitamina D y PTH

Seis artículos incluyeron datos sobre la vitamina D<sup>11,12,14-16,20</sup>. Tres no observaron diferencias entre grupos<sup>10,14,17</sup>. La prevalencia de deficiencia de vitamina D se situó entre el 6 y el 15%<sup>16,20</sup>. Un artículo no identificó correlación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y los cambios producidos en la DMO de columna lumbar a los tres años<sup>11</sup>.

Nueve artículos describieron los valores de PTH<sup>10-16,18,21</sup>, encontrando niveles elevados hasta en el 30,7% de los casos<sup>10-12</sup>. Solo uno encontró diferencias de PTH entre neovijigas y controles sanos<sup>13</sup>, en comparación con cuatro que no identificaron divergencias<sup>14,17,18,21</sup>. No se observaron correlaciones entre PTH, DMO o 25-hidroxivitamina D<sup>10</sup>.

## Discusión

Existe una evidencia creciente que demuestra un mayor riesgo de fractura ósea en pacientes portadores de DU, independientemente de cuál fuese la indicación quirúrgica (oncológica o benigna)<sup>2,3,5</sup>. Estos resultados se han intentado justificar por la pérdida de masa ósea que se produce a raíz de los cambios metabólicos inducidos por la DU. Este hecho comportaría una mayor prevalencia de osteoporosis y/o pérdida de la DMO en estos pacientes. Nuestra revisión evidencia datos contradictorios al respecto. Igual que la investigación de Pozo et al.<sup>5</sup>, observamos que prácticamente la mitad de los estudios analizados presentaron alteraciones en los valores de la DMO<sup>13,16-20</sup> y solo tres artículos detallaron la prevalencia de osteoporosis, con cifras que oscilan entre el 0%<sup>12,21</sup> y el 36%<sup>17</sup>. Las diferencias existentes entre grupos en cuanto a edad, AM, tipos de DU y tiempo de seguimiento podrían justificar estas diferencias.

La AM se ha postulado como el principal promotor de alteraciones óseas y fracturas en pacientes con DU<sup>2,3,23</sup>. Esta alteración del equilibrio ácido-base se produce por la absorción, a nivel de la DU, de amonio y cloro procedentes de la orina y la consiguiente secreción urinaria de bicarbonato. Se puede diagnosticar hasta en el 67,8% de los casos, siendo más prevalente durante el periodo postoperatorio temprano, especialmente en DU con segmentos ileales más largos, con mayor continencia urinaria y en pacientes con IR. La edad avanzada y la diabetes tienen una mayor influencia en etapas más tardías<sup>24</sup>. Para poder regular la homeostasis del pH en un estado de acidosis, el hueso actúa como tampón. A corto plazo, el hueso amortigua el exceso de protones liberando calcio y aumentando su excreción por la orina. En estados de AM crónica, aumenta la activación de los osteoclastos y se inhiben los osteoblastos, aumentando así la resorción ósea y la hipercalcioria<sup>2,3,17</sup>. Nuestra revisión confirma el impacto negativo que tiene la AM en el metabolismo óseo, al comprobar su relación con diversos parámetros analíticos y radiológicos<sup>10,11,13,16,17,19</sup>. Dado que la AM tiene impacto en otros perfiles metabólicos y es un factor potencialmente modificable con medicación, se recomienda iniciar un tratamiento precoz para poder evitar sus consecuencias<sup>21,25,26</sup>.

Si bien la prevalencia de AM parece ser más frecuente en neovejigas por su mayor capacidad y continencia urinaria, pocos estudios han realizado comparaciones directas con otros tipos de DU, y los resultados obtenidos fueron heterogéneos por el bajo número de pacientes incluidos<sup>24</sup>. Asimismo, también esperaríamos encontrar un mayor número de alteraciones óseas en las neovejigas por una mayor tasa teórica de AM. Sin embargo, los estudios que compararon diferentes tipos de DU no observaron diferencias significativas entre los valores de las gasometrías ni entre las DMO<sup>10,13,15,18,19</sup>. Además, Gupta et al.<sup>2</sup> evidenciaron que las neovejigas y las DU no continentales tenían un riesgo de fractura similar tras ser ajustadas por características demográficas y de enfermedad.

En la población general, los pacientes con litiasis cálculos recurrentes presentan valores de DMO disminuidos<sup>27</sup>. La incidencia de cálculos urinarios está normalmente aumentada en pacientes con DU. El aumento de la excreción urinaria de calcio, la malabsorción de sales biliares y las infecciones crónicas del tracto urinario por organismos productores de ureasa son los principales factores desencadenantes. Lamentablemente, no hemos encontrado ningún artículo en la literatura que establezca una relación directa entre osteoporosis y litiasis urinarias en pacientes con DU. Solo uno de los artículos revisados describió la prevalencia de litiasis urinarias. Pfitzenmaier et al.<sup>20</sup> observaron que el 14% de sus DU continentales ileocálicas desarrollaron litiasis renales tras la cirugía y el 21% desarrollaron litiasis dentro de la DU. Del total de pacientes que realizaron una densitometría, el 17% presentaron valores por debajo de la normalidad.

El déficit de 25-hidroxivitamina D es frecuente en pacientes sometidos a CR<sup>26</sup>, especialmente cuando existe IR crónica y/o AM asociadas<sup>17,19,28</sup>. Aunque la deficiencia (<20 ng/ml) se observa en menos del 15% de los casos, la gran mayoría de los pacientes presentaron niveles entre 20 y 30 ng/ml (cifras compatibles con insuficiencia)<sup>10,12,15</sup>. Se ha descrito que valores de insuficiencia podrían producir un aumento secundario de la PTH sérica<sup>26</sup>, con el consiguiente incremento de la actividad osteoclástica. No obstante, pocos estudios describieron elevaciones de PTH, por lo que es posible que su papel no sea tan relevante en estos pacientes<sup>10-12</sup>.

La función renal es un factor de riesgo independiente relacionado con la aparición de AM, especialmente en fases iniciales postoperatorias<sup>24,26,29-31</sup>. Aunque pocos estudios incluyeron pacientes con IR<sup>12,15,21</sup>, se ha descrito una correlación entre el eGFR y diversos parámetros óseos<sup>11,21</sup>. Así, la exclusión de pacientes con IR en muchos de los estudios podría subestimar el riesgo real de osteoporosis. Gupta et al.<sup>2</sup> demostraron que presentar IR crónica se asocia con un mayor riesgo de fractura en pacientes con tumor vesical, aunque los datos obtenidos en pacientes sometidos a CR rebaten estos resultados<sup>3</sup>. Los pacientes con función renal normal no demostraron alteraciones histomorfométricas en las biopsias óseas<sup>15</sup> ni tampoco osteoporosis/osteopenia (si además la DU tenía un vaciado correcto y no presentaban AM)<sup>12</sup>, por lo que la presencia de IR debería considerarse como un criterio de riesgo de fractura añadido para tener en cuenta.

La edad avanzada se considera un factor de riesgo importante de fractura en la población general<sup>32</sup> y se ha

correlacionado con algunos parámetros óseos en pacientes con DU<sup>14,17,20</sup>. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de fractura en pacientes intervenidos de CR entre los 75 y los 79 años<sup>2</sup> y en pacientes mayores de 75 años<sup>3</sup>. La fragilidad que presentan los pacientes de edad avanzada con tumor vesical puede favorecer la aparición de sarcopenia, caídas y fracturas<sup>33</sup>. De igual forma, el sexo femenino está asociado a un mayor riesgo de fractura en pacientes con tumor vesical<sup>2</sup> y pacientes con DU<sup>3</sup>. Este factor ha sido muy poco estudiado en los artículos revisados. El declive hormonal producido en la menopausia produce un aumento de la resorción ósea y tiene impacto en mujeres cistectomizadas<sup>10</sup>. Históricamente, la CR en mujeres incluía la exéresis de ovarios, la cara anterior de la vagina y la uretra. La ooforectomía puede avanzar el inicio de la menopausia y aumentar el riesgo de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas<sup>34,35</sup>. En los últimos años se han desarrollado técnicas de preservación de órganos pélvicos con el objetivo de conservar el estado hormonal y mejorar los resultados funcionales. Esta opción ha demostrado ser oncológicamente segura en pacientes seleccionadas y ayudaría a mantener la salud ósea<sup>36,37</sup>.

Los pacientes con DU presentan una mayor pérdida de la DMO que los controles sanos<sup>13,17,18</sup>, pero existen pocas diferencias al comparar diversos tipos de DU entre sí<sup>10,15,19</sup>. La utilización de segmentos intestinales de menor longitud para la DU podría generar una menor interacción en el metabolismo óseo<sup>12</sup> y en el desarrollo de AM<sup>24</sup>. Durante los dos primeros años postoperatorios se produce una disminución progresiva de absorción de iones en la DU por atrofia de las microvellosidades intestinales<sup>24</sup>. Esta variación podría explicar por qué no se observó una pérdida acelerada de la DMO a los dos o tres años de la cirugía en estudios prospectivos<sup>11,14</sup>. Lamentablemente, los autores no describieron la tasa de AM e incluyeron pocos pacientes y de edad joven, por lo que resulta difícil establecer conclusiones veraces al respecto.

La DMO proporciona un dato indirecto del riesgo de fractura. Globalmente, los estudios revisados infraponderaron ciertas causas que tienen un impacto demostrado en la salud ósea (como la edad, el sexo y el IMC) y no consideran otros factores de riesgo importantes, como el tabaco<sup>38</sup>, la diabetes mellitus<sup>39</sup> y el consumo de glucocorticoides<sup>32</sup>, entre otros. El uso de herramientas como el *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®), que, a partir de diferentes factores de riesgo, evalúa la probabilidad de presentar una fractura principal ( vértebra, radio, húmero y cadera) y específica de cadera en los siguientes 10 años (**tabla 5**), podría servir para la identificación de pacientes con mayor riesgo de fractura<sup>40,41</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia de su utilidad en pacientes con DU.

Esta revisión presenta ciertas limitaciones. Primero, la heterogeneidad de las publicaciones analizadas puede resultar un sesgo a la hora de interpretar ciertos resultados. Los estudios incluyeron un número reducido de pacientes, y pocos de ellos utilizaron grupos control o la T-score de la DMO. También se excluyó a mujeres o pacientes con IR, infraponderando la población real con DU. Segundo, se han subestimado ciertos factores de riesgo y el análisis se ha basado en correlaciones de diferentes parámetros sin realizar una regresión logística. Tercero, se desconoce el estado óseo previo a la CR en la gran mayoría de casos. Cuarto,

**Tabla 5** Información práctica sobre el FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*)**¿Qué es el FRAX®?**

El FRAX® es una herramienta sencilla y rápida que se utiliza para calcular el riesgo de fractura ósea a 10 años, tanto de cadera como de fractura osteoporótica mayor (fractura vertebral clínica, antebrazo, cadera o húmero) a partir de una serie de factores propios del paciente.

**¿Qué factores utiliza el FRAX® para calcular el riesgo de fractura?**

El riesgo de fractura se calcula partir de doce factores de riesgo: edad, peso, altura, sexo biológico, antecedentes personales de fractura, antecedente paterno o materno de fractura de cadera, hábito tabáquico activo, ingesta de más de tres unidades de alcohol al día, uso de glucocorticoides, diagnóstico confirmado de artritis reumatoide y presencia de trastornos que ocasionen osteoporosis secundaria. El último factor es el valor de la DMO del cuello femoral. Este elemento es opcional. Aunque se puede calcular el riesgo de fractura sin este último dato, su inclusión aportaría una predicción de fractura más fiable y exacta.

**¿Cómo puedo calcular el FRAX®?**

Dada la elevada variabilidad geográfica, el FRAX® debe calcularse teniendo en cuenta el país de origen del paciente para poder ajustar el riesgo de fractura de forma apropiada. Para la población española, la herramienta está disponible en la siguiente página web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

**¿A partir de qué valores del FRAX® debo iniciar tratamiento?**

La Sociedad Española de Reumatología recomienda tratar a los pacientes que presenten<sup>32</sup>:

- Un valor de FRAX® para fractura mayor  $\geq 7,5\%$  (con DMO) o  $\geq 10\%$  (sin DMO).
- Un valor de FRAX® para fractura de cadera  $> 3\%$  (con o sin DMO).

**¿Qué limitaciones tiene el FRAX®?**

Aunque el FRAX® es una herramienta útil para el cribado de pacientes con riesgo de fractura, presenta algunas limitaciones: no tiene en cuenta ni el número ni la localización de las fracturas previas, ni el valor de la DMO de columna lumbar, ni la dosis de glucocorticoides, ni otros factores de riesgo de fractura, como por ejemplo los antecedentes de caídas. Aunque para la población española FRAX® predice muy bien el riesgo de fractura de cadera, varios estudios han demostrado que infraestima el riesgo de fractura osteoporótica mayor, por lo que no todas las guías clínicas recomiendan su uso. Sin embargo, la Sociedad Española de Reumatología recomienda utilizar FRAX® para definir a los pacientes con alto riesgo de fractura<sup>32</sup>.

existen divergencias en los criterios diagnósticos de la AM, dificultando la comparación de resultados. Este hecho ya se evidenció en una revisión reciente<sup>24</sup>. Por último, ninguno de los estudios menciona si se produjeron fracturas óseas durante el seguimiento.

A pesar de estas limitaciones, la evidencia recopilada nos indica que es recomendable identificar los pacientes de mayor riesgo y realizar pruebas periódicas para descartar la presencia de alteraciones óseas y del equilibrio ácido-base para poder iniciar un tratamiento de forma precoz. Futuros estudios centrados en la estratificación del riesgo de fractura con herramientas como FRAX® o el estudio de la microarquitectura trabecular ósea, que ofrece información indirecta del tejido óseo y del riesgo de fractura independientemente de los valores de la DMO, podrían ayudar a analizar en mayor profundidad la salud ósea de los pacientes con CR y DU.

## Conclusiones

La CR con DU asocia múltiples factores de riesgo que pueden desencadenar una pérdida de DMO y predisponer a un mayor riesgo de fractura. Dada la gravedad de algunas fracturas, es necesario disponer de herramientas para identificar a los pacientes con mayor riesgo y establecer protocolos tanto de diagnóstico como de tratamiento en la práctica clínica. La heterogeneidad y las limitaciones de los artículos analizados subrayan la necesidad de realizar nuevos estudios que aporten un mayor nivel de evidencia en estos pacientes.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores del manuscrito no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

## Bibliografía

1. Sinek S. Start with Why. How Great Leaders Inspire Everyone to Take Action. 1st ed. Penguin Books; 2009.
2. Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B, Sharif SF, Rabbani F, Herr HW, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. J Clin Oncol. 2014;32:3291–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3173>.
3. Richard PO, Bashir S, Riverin BD, Alibhai SMH, Kim SJ, Ahmad A, et al. Risk of bone fractures following urinary intestinal diversion: A population based study. J Urol. 2019;202:319–25, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000213>.
4. Bluci D. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 2009;301:513, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.50>.
5. Pozo C, Pradere B, Rebhan K, Chao C, Yang L, Abuafaraj M, et al. Impact of intestinal urinary diversion on the risk of fracture and loss of bone mass: A systematic review. Bladder Cancer. 2021;7:365–76, <http://dx.doi.org/10.3233/BLC-201526>.

6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
7. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: Explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6:e012799, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>.
8. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrí JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp.* 2018;42:499–506, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>.
9. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
10. Campanello A, Herlitz H, Lindstedt G, Mellström D, Wilske J, Åkerlund S, et al. Bone mineral and related biochemical variables in patients with Kock ileal reservoir or Bricker conduit for urinary diversion. *J Urol.* 1996;155:1209–13.
11. Campanello M, Herlitz H, Lindstedt G, Mellström D, Wilske J, Åkerlund S, et al. Determinants of bone loss in patients with Kock ileal urinary reservoir. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33:312–6, <http://dx.doi.org/10.1080/00365599750017383>.
12. Tschopp AB, Lippuner K, Jaeger P, Merz VW, Danuser H, Studer UE. No evidence of osteopenia 5 to 8 years after ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol.* 1996;155:71–5, <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199601000-00002>.
13. Sevin G, Koşar A, Perk H, Ahmet Serel T, Gürbüz G. Bone mineral content and related biochemical variables in patients with ileal bladder substitution and colonic Indiana pouch. *Eur Urol.* 2002;41:655–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00176-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00176-8).
14. Poulsen AL, Overgaard K, Steven K. Bone metabolism following bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. *BJU Int.* 1997;79:339–47, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1997.00376.x>.
15. Davidsson T, Lindergrd B, Obrant K, Mnsson W. Long-term metabolic effects of urinary diversion on skeletal bone: histomorphometric and mineralocic analysis. *Urology.* 1995;46:328–33, [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80215-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80215-5).
16. Fujisawa M, Nakamura I, Yamanaka N, Gotoh A, Hara I, Okada H, et al. Changes in calcium metabolism and bone demineralization after orthotopic intestinal neobladder creation. *J Urol.* 2000;163:1108–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67703-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67703-8).
17. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Aragona F, Ruffato A, Dalle Carbonare L, et al. Bone density and skeletal metabolism in patients with orthotopic ileal neobladder. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1553–9.
18. Incel N, Incel NA, Uygur MC, Tan Ö, Erol D. Effect of stamford pouch and ileal conduit urinary diversions on bone mineral density and metabolism. *Int Urol Nephrol.* 2007;38:447–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-005-8435-0>.
19. Kawakita M, Arai Y, Shigeno C, Terai A, Okada Y, Takeuchi H, et al. Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary pyridinium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. *J Urol.* 1996;156:355–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65849-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65849-X).
20. Pfizenmaier J, Lotz J, Faldum A, Beringer M, Stein R, Thüroff JW. Metabolic evaluation of 94 patients 5 to 16 years after ileocecal pouch (Mainz pouch 1) continent urinary diversion. *J Urol.* 2003;170:1884–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.000009100.57347.ee>.
21. Jonsson O, Herlitz H, Lindholm E, Lindstedt G, Pazooki D, Törnqvist H, et al. Prophylaxis against bone loss in Kock reservoir patients with reduced glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39:200–5, <http://dx.doi.org/10.1080/00365590510007829>.
22. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129.
23. Vyas P, Crispén PL. Metabolic bone disease following urinary diversion in adults. *Curr Opin Urol.* 2014;24:614–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000000114>.
24. Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdonces Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urol Esp.* 2023;47:195–210, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.11.005>.
25. Stein R, Fisch M, Andreas J, Bockisch A, Hohenfellner R, Thüroff JW. Whole-body potassium and bone mineral density up to 30 years after urinary diversion. *Br J Urol.* 1998;82:798–803, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00874.x>.
26. Domínguez García A, Centeno Álvarez C, Muñoz Rodríguez J, Bonfill Abella T, Capdevila Gonzalo M, de Verdonces Roman L, et al. Prevalence of metabolic acidosis in ileal diversions more than one year after radical cystectomy and associated secondary metabolic effects. *Actas Urol Esp.* 2023;47:494–502, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2023.04.010>.
27. Arrabal-Polo MA, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Litiasis renal cállica y densidad mineral ósea. Importancia del metabolismo óseo en la litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2013;37:362–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2012.10.003>.
28. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
29. Müller G, Butea-Bocu M, Brock O, Hanske J, Pucheril D, Noldus J, et al. Association between development of metabolic acidosis and improvement of urinary continence after ileal neobladder creation. *J Urol.* 2020;203:585–90, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.000000000000583>.
30. Cho AJ, Lee SM, Noh JW, Choi DK, Lee Y, Cho ST, et al. Acid-base disorders after orthotopic bladder replacement: comparison of an ileal neobladder and an ileal conduit. *Ren Fail.* 2017;39:379–84, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2017.1287733>.
31. Kim KH, Yoon HS, Yoon H, Chung WS, Sim BS, Ryu DR, et al. Risk factors for developing metabolic acidosis after radical cystectomy and ileal neobladder. *PLoS One.* 2016;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158220>.
32. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15:188–210, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.004>.
33. Marques A, Queirós C. Frailty, Sarcopenia and Falls. En: Hertz K, Santy-Tomlinson J, editores. *Fragility Fracture Nursing: Holistic Care and Management of the Orthogeriatric Patient.* Springer; 2018. p. 15–26, <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-76681-2-2>.
34. Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, Rodriguez GC, Alberts DS. Bone loss after oophorectomy among high-risk women: An NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Menopause.* 2016;23:1228–32, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000692>.
35. Melton LJ, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18:900–5, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.900>.
36. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radi-

- cal cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int.* 2017;120:12–24, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13819>.
37. Bree KK, Hensley PJ, Westerman ME, Kokorovic A, Nogueras-Gonzalez GM, Dinney CP, et al. Contemporary rates of gynecologic organ involvement in females with muscle invasive bladder cancer: A retrospective review of women undergoing radical cystectomy following neoadjuvant chemotherapy. *J Urol.* 2021;206:577–85, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000001784>.
38. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:850–9, <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.L.00375>.
39. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1923–30, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3538>.
40. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–411, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z>.
41. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX® with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012;90:1–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7>.

#### **4.3 Publicación del estudio 3**

**Prevalencia de acidosis metabólica en derivaciones ileales tras más de un año en la cistectomía radical y repercusiones metabólicas secundarias asociadas.**

Domínguez García A, MD; Centeno Álvarez C, MD; Muñoz Rodríguez J, PhD; Bonfill Abella T, MD; Capdevila Gonzalo M, MD; De Verdonces Roman L, MD; Mayordomo Ferrer O, MD; Azuara Ivernon P, MD; Casado Burgos E, MD; Prats López J, PhD; Serra Aracil X, PhD.

Actas Urol Esp 2023; 47: 494-502.

Cuartil Cirugía (Journal Citation Report): Q3 (91/126)

Factor de Impacto (Journal Citation Report-2023): 1.2



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Prevalencia de acidosis metabólica en derivaciones ileales tras más de un año de la cistectomía radical y repercusiones metabólicas secundarias asociadas



A. Domínguez García<sup>a,\*</sup>, C. Centeno Álvarez<sup>a</sup>, J. Muñoz Rodríguez<sup>a</sup>,  
T. Bonfill Abella<sup>b</sup>, M. Capdevila Gonzalo<sup>a</sup>, L. de Verdonces Roman<sup>a</sup>,  
O. Mayordomo Ferrer<sup>a</sup>, P. Azuara Invernón<sup>a</sup>, E. Casado Burgos<sup>c</sup>, J. Prats López<sup>a</sup>  
y X. Serra Aracil<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 27 de diciembre de 2022; aceptado el 6 de marzo de 2023

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2023

#### PALABRAS CLAVE

Acidosis metabólica;  
Derivación urinaria;  
Cistectomía radical;  
Tumor vesical;  
Alteraciones  
metabólicas;  
Insuficiencia renal

#### Resumen

**Introducción y objetivo:** La acidosis metabólica (AM) es una alteración conocida en pacientes con derivaciones ileales. Es más frecuente en etapas tempranas postoperatorias y disminuye con el tiempo. Nuestro objetivo es determinar su prevalencia tras más de un año de seguimiento, analizar sus factores de riesgo y evaluar su impacto en diferentes perfiles metabólicos.

**Materiales y métodos:** Realizamos un estudio observacional entre enero de 2018 y septiembre de 2022 siguiendo las normas STROBE. La AM fue definida con valores de bicarbonato venoso < 22 mEq/L. Analizamos 133 pacientes con una media de seguimiento de  $55,24 \pm 42,36$  meses.

**Resultados:** Se identificaron 16 (12%) pacientes con AM. Los pacientes con y sin AM fueron comparables en edad, sexo y tiempo de seguimiento. El grupo con AM presentó una mayor tasa de anemia (68,75 vs. 19,65%;  $p < 0,001$ ) e insuficiencia renal (100 vs. 45,29%;  $p < 0,001$ ) y niveles venosos estadísticamente significativos mayores de creatinina, cloro, potasio, hormona paratiroides y fósforo, pero menores valores de hemoglobina, filtrado glomerular, colesterol total, vitamina D, calcio y albúmina (todos  $p < 0,05$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adominguez@tauli.cat](mailto:adominguez@tauli.cat) (A. Domínguez García).

## KEYWORDS

Metabolic acidosis;  
Urinary diversion;  
Radical cystectomy;  
Bladder tumor;  
Metabolic  
consequences;  
Renal failure

El filtrado glomerular fue el único factor de riesgo independiente relacionado con la AM (OR: 0,914; IC 95%: 0,878-0,95; p < 0,0001), demostrando una estrecha correlación con los valores de bicarbonato venoso ( $r=0,387$ ; p < 0,001).

**Conclusiones:** La AM es una alteración poco prevalente en derivaciones urinarias ileales transcurrido más de un año de la cistectomía, pero tiene implicaciones en el metabolismo hematológico, renal, proteico, lipídico y óseo. Aconsejamos su monitorización en pacientes con insuficiencia renal para poder realizar un diagnóstico y tratamientos precoces.

© 2023 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prevalence of metabolic acidosis in ileal diversions more than one year after radical cystectomy and associated secondary metabolic effects

### Abstract

**Introduction and objective:** Metabolic acidosis (MA) is a well-known complication in patients with ileal urinary diversions. It is common in the early postoperative stages and decreases over time. Our objective is to investigate the prevalence of MA after more than one year of follow-up, identify the associated risk factors, and analyze its secondary metabolic consequences.

**Materials and methods:** We conducted an observational study between January 2018 and September 2022 following the STROBE guidelines. MA was defined as a serum bicarbonate level < 22 mEq/L. Finally, we analyzed 133 patients with a mean follow-up of  $55.24 \pm 42.36$  months.

**Results:** MA was observed in 16 (12%) patients. Patients with and without MA were comparable in age, sex, and follow-up time. The group with MA presented a higher rate of anemia (68.75% vs 19.65%,  $P<.001$ ) and renal failure (100% vs 45.29%,  $P<.001$ ), statistically significant higher levels of serum creatinine, chloride, potassium, parathyroid hormone, and phosphorus but lower serum values of hemoglobin, renal glomerular filtration rate, total cholesterol, vitamin D, calcium, and albumin (all  $P<.05$ ).

Renal glomerular filtration rate was the only independent risk factor related to the development of MA (OR: 0.914; 95% CI: 0.878-0.95;  $P<.0001$ ), proving a close correlation with venous bicarbonate values ( $r=.387$ ,  $P<.001$ ).

**Conclusions:** MA is a little prevalent disorder in ileal urinary diversions more than one year after radical cystectomy is performed but it has secondary consequences on hematologic, renal, protein, lipid, and bone metabolism. We recommend to a close follow-up in patients with renal failure for early diagnosis and treatment.

© 2023 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Actualmente la cistectomía radical (CR) sigue siendo el tratamiento oncológico de elección del tumor vesical músculo-invasivo<sup>1</sup>. Este procedimiento quirúrgico engloba la reconstrucción de la vía urinaria, utilizándose habitualmente un segmento intestinal. El tipo de derivación urinaria (DU) seleccionada dependerá del estadio tumoral, de las comorbilidades paciente, del pronóstico oncológico y de los deseos del paciente relacionados con su calidad de vida<sup>2</sup>.

Aunque las complicaciones postoperatorias de la CR han sido ampliamente descriptas en la literatura, frecuentemente se ignora que gran parte están relacionadas con la DU<sup>3,4</sup>. La utilización de íleon distal para la confección de la DU puede comportar diferentes trastornos metabólicos. Por una parte, la exclusión de un segmento ileal lleva a una pérdida de superficie de absorción fisiológica que puede originar malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> y ácidos biliares, así como un posible empeoramiento de los hábitos intestinales. Por otro lado, la mucosa intestinal de la DU es semipermeable y metabólicamente activa. Su relación con la orina puede ocasionar

alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, entre las que destaca la acidosis metabólica (AM)<sup>5</sup>.

La AM se produce por la absorción de amonio y cloro de la orina a través de la mucosa del reservorio intestinal<sup>6</sup>. Su incidencia es mayor en la etapa postoperatoria temprana, siendo una causa frecuente de reingresos hospitalarios<sup>7</sup>. La prevalencia de AM disminuye con el tiempo a medida que se desarrollan mecanismos electrolíticos compensadores de la acidosis, y se reduce la capacidad absorbiva de la DU debido a una atrofia/fibrosis de las microvellosidades intestinales provocada por largas exposiciones de orina<sup>8</sup>. Estos cambios se producen a lo largo del primer año tras la cirugía. Aun así, existen series con más de 5 años de seguimiento que describen tasas de AM de hasta el 20%<sup>9,10</sup>.

Estados de AM mantenidos pueden ocasionar otras alteraciones metabólicas secundarias que podrían aumentar la morbilidad de los pacientes independientemente del pronóstico oncológico<sup>11</sup>. Nuestro objetivo principal es determinar la prevalencia de AM en CR con DU ileales tras un mínimo de un año de seguimiento, analizar sus factores de riesgo y evaluar sus repercusiones en otros parámetros

analíticos relacionados con el metabolismo hematológico, proteico, lipídico y óseo. Como objetivo secundario queremos determinar la prevalencia de otras alteraciones metabólicas o nutricionales como el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y vitamina D.

## Material y método

El presente estudio fue diseñado siguiendo los estándares de las normas STROBE<sup>12</sup> y los criterios de calidad de estudios observacionales<sup>13</sup>. Fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (CElm número 2019666). La firma del consentimiento informado fue requerida a todos los pacientes que aceptaron participar.

Realizamos un estudio observacional entre enero de 2018 y septiembre de 2022. Los criterios de inclusión fueron: pacientes intervenidos de CR portadores de DU tipo Bricker o neovejigas con mínimo un año de seguimiento y controlados en el Hospital Universitari Parc Taulí. Para evitar posibles sesgos, se excluyeron a los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, menores de 40 años, portadores de ureterostomía cutánea, en régimen actual de diálisis, en tratamiento activo con quimioterapia/inmunoterapia por progresión tumoral o por aparición de una segunda neoplasia y que no desearan participar en el estudio o no firmaran el consentimiento informado.

Todas las variables analizadas se determinaron mediante un análisis de sangre por vía venosa, que fue realizado durante el curso temporal del estudio. Definimos el tiempo de seguimiento como el periodo transcurrido entre la fecha del análisis sanguíneo y la fecha de la CR. La variable principal del estudio fue la presencia de AM, que fue definida como un nivel de bicarbonato venoso inferior a 22 mEq/l<sup>14</sup>. Consideramos déficit de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, a valores inferiores a 30, 150 y 2 ng/ml, respectivamente. Definimos hiperparatiroidismo secundario (HPTS) cuando los valores de hormona paratiroidea (PTH) fueron superiores a 65 pg/ml, habiendo descartado previamente un origen primario. La insuficiencia renal (IR) fue considerada cuando los valores estimados de filtrado glomerular renal (eFGR) fueron inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La anemia fue calificada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se resumen en frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar si su distribución es normal y con mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Se analizan las diferencias entre grupos mediante la prueba Chi-cuadrado para las variables cualitativas, la prueba t-Student para las variables cuantitativas que siguen la normalidad y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para aquellas variables cuya distribución no es normal. Se realiza un análisis univariante mediante regresión logística con el objetivo de identificar posibles factores predictivos para AM, analizando las variables clínicamente relevantes y aquellas que obtienen diferencias estadísticamente significativas en el análisis descriptivo. Se analiza también el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $r$ )

para determinar la relación entre diferentes variables cuantitativas de interés.

## Resultados

Finalmente, 133 pacientes (124 DU tipo Bricker y 9 neovejigas) cumplieron los criterios de inclusión y pudieron ser analizados. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La media de edad de la totalidad del grupo fue de  $70,89 \pm 8,7$  años. Con un seguimiento medio de  $55,24 \pm 42,36$  meses se identificaron 16 (12%) pacientes con AM, teniendo hipercoleolemia el 50%. Dos pacientes (1,52%) tuvieron déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ninguno de ácido fólico.

Diagnosticamos anemia en 34 (25,56%) pacientes, siendo normocítica-normocroma en el 91,2%. Únicamente 17 pacientes (12,78%) presentaron niveles normales de 25(OH)D, el 70,6% de los cuales estaban siendo tratados con suplementos de vitamina D. El 47,36% del total de pacientes tuvieron HPTS.

La tasa de IR aumentó del 15,8% antes de la cirugía hasta el 51,88% en el momento del estudio. Todos los pacientes identificados con AM tuvieron IR (el 37,5% con valores de eFGR entre 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hecho que contrasta con el 48,1% del grupo sin AM ( $p < 0,001$ ). Tampoco se evidenciaron diferencias entre la tasa de IR previa a la cirugía entre ambos grupos (25 AM vs. 14,5% no AM;  $p = 0,28$ ).

Los grupos con y sin AM fueron comparables en cuanto a edad, sexo, tiempo de seguimiento, presencia de IR previa a la CR, diabetes y tabaquismo activo (todos  $p > 0,05$ ). Dependiendo del perfil metabólico estudiado los pacientes con AM presentaron diferencias de forma estadísticamente significativa con respecto los pacientes no acidóticos (tablas 1 y 2).

A nivel metabólico y renal los pacientes con AM presentaron mayores niveles de cloro, creatinina, urea, potasio y fósforo en suero, pero menores valores de eFGR, pH, bicarbonato y exceso de base. A nivel hematológico tuvieron menores niveles de hemoglobina y transferrina, pero mayores valores de ferritina y una tasa mayor de pacientes anémicos. Además, el bicarbonato demostró una correlación directa con los niveles de hemoglobina ( $r = 0,254$ ;  $p = 0,003$ ) (fig. 1A). A nivel lipídico mostraron valores más bajos de colesterol total y HDL, sin objetivar diferencias significativas en los valores de triglicéridos. A nivel anabólico manifestaron valores disminuidos de albúmina, pero no de proteínas totales. Tampoco se demostró una correlación significativa entre el bicarbonato y la albúmina ( $r = 0,027$ ;  $p = 0,762$ ) (fig. 1B) o las proteínas totales ( $r = -0,084$ ;  $p = 0,337$ ) (fig. 1C). Por último, a nivel óseo obtuvieron mayores valores de PTH y fósforo, junto a una disminución de 25(OH)D y calcio. Tanto el eFGR ( $r = -0,315$ ;  $p < 0,001$ ), como el bicarbonato ( $r = -0,239$ ;  $p = 0,006$ ) tuvieron una correlación significativa con los valores de PTH (figs. 2A y B).

Únicamente el eFGR (OR: 0,914; IC 95%: 0,878-0,95;  $p < 0,0001$ ) demostró ser un factor de riesgo independiente relacionado con la AM en el estudio univariante y multivariante (tabla 3). De igual forma, los valores de eFGR tuvieron una estrecha correlación con los valores séricos de

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes

	Total	No AM	AM	Valor de p
Número de pacientes, n (%)	133 (100%)	117 (87,97%)	16 (12,03%)	
Tiempo de seguimiento (meses), media	55,246 (42,36)	55,87 (45,3)	50,67 (45,3)	0,669
Edad actual (años), media	70,89 (8,7)	70,45 (8,48)	70 (5,95)	0,836
Sexo, n (%)				0,128
Varones	118 (88,72%)	102 (87,18%)	16 (100%)	
Mujeres	15 (11,28%)	15 (12,8%)	0 (0%)	
Causa de la CR, n (%)				0,453
Tumoral	129 (97%)	113 (96,58%)	16 (100%)	
No tumoral	4 (3%)	4 (3,42%)	0 (0%)	
Tipo de derivación, n (%)				0,25
Bricker	124 (93,23%)	108 (92,30%)	16 (100%)	
Neovejiga	9 (6,77%)	9 (7,69%)	0 (0%)	
Diabetes mellitus, n (%)	30 (22,6%)	25 (21,36%)	5 (31,25%)	0,375
Hábito tabáquico activo, n (%)	31 (23,31%)	25 (21,37%)	6 (37,5%)	0,076
Insuficiencia renal previa a la CR, n (%)	21 (15,8%)	17 (14,53%)	4 (25%)	0,281
Insuficiencia renal actual, n (%)	69 (51,8%)	53 (45,29%)	16 (100%)	<0,001
Anemia actual, n (%)	34 (25,56%)	23 (19,65%)	11 (68,75%)	<0,001
Déficit de 25-hidroxivitamina D, n (%)	116 (87,22%)	100 (85,47%)	16 (100%)	0,102
Pacientes en tratamiento con calcifediol, n (%)	19 (14,29)	18 (15,38%)	1 (6,25%)	0,327
Pacientes en tratamiento con bicarbonato, n (%)	4 (3,1%)	0 (0%)	4 (100%)	<0,001
Hiperparatiroidismo secundario, n (%)	63 (47,37%)	53 (45,29%)	10 (62,5%)	0,196
Déficit de vitamina B <sub>12</sub> , n (%)	2 (1,52%)	2 (1,52%)	0 (0%)	0,596
Déficit de ácido fólico, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Los datos se expresan como n (%) y media ( $\pm$  DE).

AM: acidosis metabólica; CR: cistectomía radical; DE: desviación estándar.

En negrita se exponen los valores estadísticamente significativos.

pH ( $r=0,3887$ ;  $p<0,001$ ), bicarbonato ( $r=0,387$ ;  $p<0,001$ ) y exceso de base ( $r=0,462$ ,  $p<0,001$ ) (fig. 3).

## Discusión

La AM es una enfermedad que continúa existiendo en DU ileales tras más de un año de la CR. En nuestro estudio hemos observado una prevalencia de AM del 12%. Esta cifra es similar a la publicada en la literatura en DU heterotópicas durante el mismo periodo de seguimiento<sup>7</sup>. Aunque cabría esperar un aumento de prevalencia en DU ortotópicas por la utilización de un segmento intestinal más largo<sup>7</sup>, ninguna de las neovejigas analizadas de nuestra serie presentaron AM. El pequeño número de neovejigas registrado podría justificar estos resultados.

Uno de los problemas que nos encontramos a la hora de diagnosticar la AM es la falta de consenso para establecer un parámetro claro para su detección y tratamiento<sup>7</sup>. La definición de AM no es del todo universal. Frecuentemente se ha definido en niveles de bicarbonato en suero inferiores a 21 mmol/l, independientemente del valor de pH venoso<sup>15</sup>, aunque las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) lo sitúan en valores inferiores a 22 mEq/l en pacientes con IR<sup>14</sup>. Como otros artículos, nosotros decidimos escoger este último parámetro para realizar el diagnóstico de AM<sup>8</sup>. Este hecho puede llevarnos a sesgos de interpretación a la hora de analizar y comparar los resultados con otros estudios que utilizaron un punto de corte diferente. De

igual forma, existen discordancias en otros aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la AM. Para poder dar respuesta a estas dudas, recientemente publicamos una revisión sistemática sobre la AM en DU ileales y expusimos una serie de recomendaciones prácticas sobre qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollarla, cómo realizar el diagnóstico, cuándo iniciar los controles, cuándo y cómo realizar profilaxis alcalinizante, cómo realizar el seguimiento y cómo tratarla<sup>7</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la función renal es el factor de riesgo más importante para la aparición de AM en el primer mes<sup>8,16,17</sup> y primer año postoperatorio<sup>17</sup>, siendo la edad avanzada y la diabetes factores más influyentes en etapas más tardías<sup>8</sup>. A pesar de que la mediana de edad de nuestros pacientes superaba los setenta años y el 22,5% eran diabéticos, ninguno de estos factores resultó decisivo en el estudio univariante. El único factor independiente relacionado con el desarrollo de AM fue el valor actual de eGFR. Los pacientes con IR tienen una capacidad reducida para excretar el ácido producido por la absorción de amonio en la mucosa intestinal de la DU y, por lo tanto, aumenta el riesgo de AM. Este mecanismo compensatorio del estado ácido-base es más importante en la etapa inicial postoperatoria, donde la prevalencia de AM es mayor<sup>7</sup>. Aun así, parece que el hecho de tener IR previamente a la cirugía no ha tenido relevancia en el desarrollo de la AM a largo plazo y tampoco evidenciamos diferencias significativas entre la tasa de IR prequirúrgica entre los grupos con y sin AM.

Tabla 2 Valores analíticos obtenidos en los pacientes

	Total	No AM	AM	P
Hemoglobina (g/l), media	138,81 (19,92)	141,17 (19,08)	121,56 (17,71)	< 0,001
Hierro ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), media	77,79 (31,75)	79,05 (32,32)	68,75 (26,43)	0,225
Ferritina (ng/ml), mediana	174,5 (102-380,2)	169,3 (102-377,3)	301,1 (97,3-668,45)	0,134
Transferrina (mg/dl), media	234,27 (41,78)	236,89 (42,23)	214,2 (32,79)	0,023
Albúmina (g/l), mediana	44,6 (41,9-46,8)	44,9 (42,3-47,1)	42,25 (41,15-44,55)	0,023
Proteínas totales (g/l), media	72,58 (4,23)	72,41 (4,26)	72,41 (3,9)	0,212
Calcio (mg/dl), mediana	9,6 (9,4-9,9)	9,7 (9,4-9,9)	9,4 (9,2-9,6)	0,005
25-hidroxivitamina D (ng/ml), mediana	16 (11-24,5)	17,7 (11,2-24,6)	13,4 (9,92-15,9)	< 0,001
PTH (pg/ml), mediana	64 (48-88)	63 (47-84)	72 (56,5-154,5)	0,035
Fosfatasa alcalina (U/l), media	85,95 (85,95)	85,79 (34,5)	87,12 (21,87)	0,881
Cloro (mEq/l), media	102,69 (2,79)	102,22 (2,47)	106,12 (2,7)	< 0,001
Magnesio (mg/dl), media	2,03 (0,27)	2,03 (0,27)	1,98 (0,24)	0,517
Ácido úrico (mg/dl), media	6,41 (1,45)	6,41 (1,47)	6,45 (1,34)	0,929
Fósforo (mg/dl), media	3,21 (0,55)	3,18 (0,51)	3,46 (0,72)	0,024
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/ml), mediana	357,5 (283-460)	356,5 (283,5-460,5)	384,5 (276-492)	0,88
Ácido fólico (ng/ml), mediana	6,54 (4,2-9,8)	6,815 (4,69-10,65)	4,71 (3,73-6,48)	0,032
Colesterol total (mg/dl), mediana	181 (156-205)	183 (162-206)	159 (131,5-184)	0,036
Colesterol-HDL (mg/dl), mediana	46,2 (38,6-56,4)	47 (39,6-56,8)	36,6 (1,85-47,35)	0,001
Colesterol-LDL (mg/dl), mediana	100,47 (33,17)	102,59 (33,53)	85,25 (26,65)	0,024
Triglicéridos (mg/dl), mediana	120,5 (94,5-177,5)	120 (94,5-171,5)	154 (97-229)	0,272
pH venoso	7,33 (0,04)	7,33 (0,039)	7,29 (0,051)	< 0,001
pCO <sub>2</sub> venoso (mmHg), media	50,47 (7,38)	51,59 (6,94)	42,23 (4,96)	< 0,001
Bicarbonato venoso (mmol/l), media	26,02 (3,25)	26,84 (2,45)	20,01 (1,75)	< 0,001
Exceso de base venoso (mmol/l), media	-0,19 (2,96)	0,55 (2,11)	-5,73 (2,33)	< 0,001
Sodio (mEq/l), media	141,6 (2,3)	141,67 (2,32)	141,12 (2,15)	0,373
Potasio (mEq/l), media	4,76 (0,4)	4,71 (0,39)	5,08 (0,39)	< 0,001
Urea (mg/dl), mediana	48 (39-59)	47 (37-55)	72,5 (57-124)	< 0,001
Creatinina (mg/dl), mediana	1,27 (1-1,59)	1,24 (0,98-1,46)	1,99 (1,66-3,29)	0,001
eGFR (ml/m <sup>2</sup> /1,73 m <sup>2</sup> ), media	56,68 (20,73)	60,05 (19,29)	32,06 (12,95)	< 0,001

Los datos se expresan como media ( $\pm \text{DE}$ ) o mediana (rango intercuartílico).

DE: desviación estándar; eGFR: filtrado glomerular renal estimado; PTH: hormona paratiroidea.

En negrita se exponen los valores estadísticamente significativos.

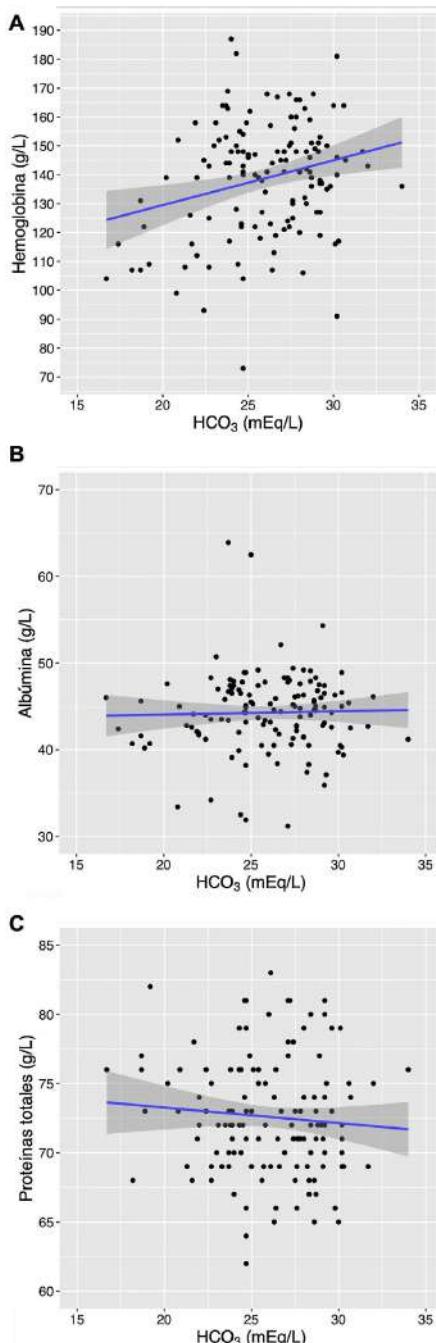
Tabla 3 Análisis univariante y multivariante de los factores relacionados con la aparición de acidosis metabólica en derivaciones ileales de más de un año de seguimiento

Variable	Estudio	Univariante		Estudio	Multivariante	
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (continua)	0,914	0,878-0,95	< 0,0001	0,914	0,878-0,95	< 0,0001
Edad actual (años) (continua)	0,993	0,932-1,058	0,835	—	—	—
Insuficiencia renal previa a la cirugía (sí/no)	1,96	0,565-6,795	0,288	—	—	—
Tiempo seguimiento (meses) (continua)	0,997	0,985-1	0,667	—	—	—
Diabético (sí/no)	1,672	0,531-5,26	0,379	—	—	—
Fumador activo (sí/no)	2,208	0,731-6,662	0,16	—	—	—

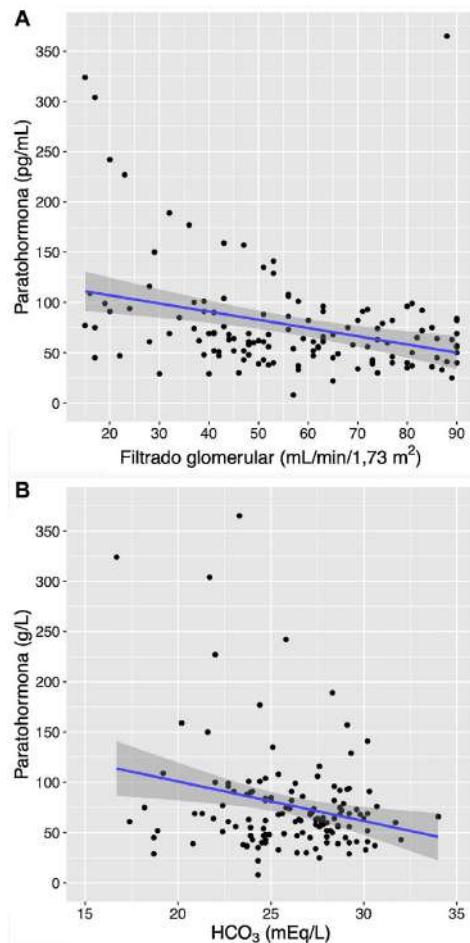
eGFR: filtrado glomerular renal estimado; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Aunque la hiperkalemia, la anemia, el hábito tabáquico, la albuminuria y el uso de inhibidores de la enzima angiotensina convertasa han sido descritos como factores de riesgo de AM en pacientes con IR, el eGFR sigue siendo del factor más importante<sup>18</sup>. El 15% de los pacientes con IR crónica pueden presentar AM. Este porcentaje aumenta progresivamente al disminuir las cifras de eGFR, alcanzando tasas de hasta el 37% en pacientes con IR en estadio 4<sup>18</sup>. Además, las adaptaciones renales producidas para mantener el equilibrio ácido-base en estados acidóticos pueden causar lesión renal,

lo que empeoraría el cuadro<sup>18</sup>. Ha de tenerse en cuenta que no todos los pacientes con IR desarrollan AM. Hasta el 45% de los pacientes de nuestra serie que no presentaron AM tenían IR, por lo que deducimos que entran en juego más mecanismos complementarios. Contrariamente, los pacientes con IR avanzada que son diabéticos tienen una menor incidencia de AM por el uso de mecanismos compensadores extrarrrenales en comparación con los no diabéticos<sup>19</sup>. Debido que un alto porcentaje de casos sometidos a CR pueden llegar a desarrollar diferentes niveles de IR a largo plazo, sería de



**Figura 1** A) Correlación entre los valores de bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) sérico y hemoglobina ( $r=0,254$ ;  $p=0,003$ ), B) albúmina ( $r=0,027$ ;  $p=0,762$ ) y C) proteínas totales ( $r=-0,084$ ;  $p=0,337$ ).

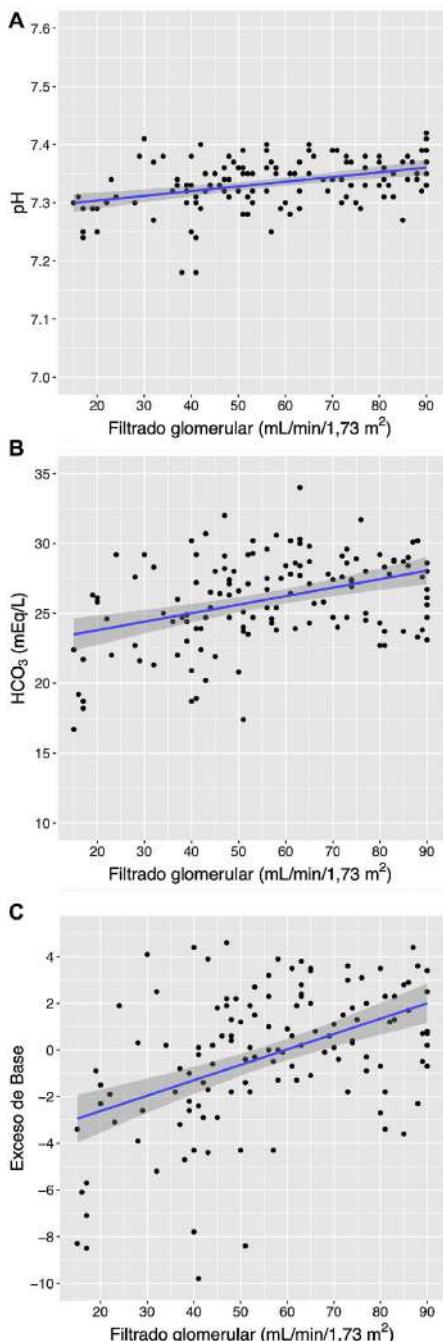


**Figura 2** A) Correlación entre los valores de eGFR y PTH ( $r=-0,315$ ;  $p<0,001$ ) y B) entre bicarbonato sérico como el bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) sérico y PTH ( $r=-0,239$ ;  $p=0,006$ ).

utilidad monitorizar el estado ácido-base en pacientes de riesgo<sup>7</sup>.

La AM tiene impacto a nivel de diferentes perfiles metabólicos. Quizá el menos conocido es el referente a las alteraciones del perfil lipídico. En 1999, Mills y Studer describieron que los pacientes sometidos a CR pueden llegar a manifestar un perfil de lípidos en sangre característico debido especialmente a la IR. Estos pacientes presentaban hipertrigliceridemia y menores niveles séricos de colesterol total, LDL y HDL, especialmente en aquellos con cifras más bajas de eGFR (< 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>8</sup>. Estas condiciones pueden empeorar en pacientes diabéticos y tener impacto en la aparición de eventos cardiovasculares futuros.

La anemia ha demostrado tener influencia en la supervivencia en pacientes sometidos a CR por tumor vesical<sup>20</sup>. La anemia normocítica-normocroma es una complicación frecuente en pacientes con IR, detalle que justificaría su



**Figura 3** A) Correlación entre los valores de eGFR y valores séricos de pH ( $r = 0,3887$ ;  $p < 0,001$ ), B) bicarbonato ( $r = 0,387$ ;  $p < 0,001$ ) y C) exceso de base ( $r = 0,462$ ;  $p < 0,001$ ).

elevada prevalencia en nuestra serie. Hemos identificado mayores tasas de anemia y menores niveles de hemoglobina sérica en el grupo con AM, confirmando una correlación significativa entre los niveles de hemoglobina y bicarbonato. Otros autores han confirmado esta misma conexión, lo que subraya el impacto añadido que tiene la AM sobre el desarrollo de la anemia en pacientes con IR<sup>21</sup>. La disminución de eritropoyetina por la IR, el déficit de hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub> también pueden contribuir al desarrollo de anemia<sup>22</sup>. A pesar de que el déficit de vitamina B<sub>12</sub> es poco frecuente, es aconsejable realizar controles periódicos anuales al haberse diagnosticado casos a largo plazo<sup>23</sup>.

A nivel musculoesquelético, la AM se asocia con alteraciones de la mineralización ósea y sarcopenia. Coexisten diferentes agentes desencadenantes que conllevan una reducción de la densidad mineral ósea favoreciendo la aparición de osteopenia/osteoporosis<sup>24</sup>. En primer lugar, existe un déficit de vitamina D en la población con tumor vesical<sup>25</sup> que puede verse empeorado por la IR al disminuir su hidroxilación a nivel renal<sup>8</sup>. Esto provoca un HPTS y una pérdida ósea acelerada. El 87,97% de nuestros pacientes tuvieron déficit de 25(OH)D. Esta cifra es aún mayor si tenemos en cuenta que el 70,6% de los pacientes con valores normales estaban siendo tratados con calcifediol. En segundo término, la IR crónica promueve también estados de HPTS. Se estima que hasta el 10-20% de los pacientes con IR crónica pueden presentarlo. En nuestro estudio, el 65% de los pacientes que manifestaron HPTS tenían IR, probando una correlación entre los niveles de eGFR y PTH. En tercer lugar, en situaciones de acidosis, el hueso funciona como tampón, conduciendo a hipercaliuria e hipermagnesuria, factores que promueven un balance negativo de calcio y fósforo en el hueso. Además, la AM produce un aumento de la actividad osteoclástica<sup>18</sup>. El hecho de observar hipocalcemia, hiperfosfatemia y una correlación entre los niveles de bicarbonato sérico y PTH, podría corroborar esta teoría. Por último, la AM alienta un aumento del catabolismo proteico mediante la disminución de la síntesis de albúmina y de la masa muscular<sup>26,27</sup>. La conjunción de sarcopenia y osteoporosis aumenta el riesgo de caídas y la tasa de fracturas óseas, datos que podrían explicar por qué los pacientes cistectomizados tienen un mayor riesgo de fractura<sup>28,29</sup>.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. Primero, es un estudio realizado en un único centro con un número pequeño de pacientes, pocas neovejigas y mujeres, lo que puede representar un sesgo a la hora de analizar los datos. Segundo, el estudio engloba un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes tiempos de seguimiento, lo que nos impide establecer en qué momento se inició la AM o la IR y la duración de estas alteraciones hasta el momento en el que se realizó el análisis. Tercero, la falta de un criterio homogéneo universal para el diagnóstico de la AM puede comportar errores al comparar los resultados con otros estudios. Cuarto, los pocos casos de AM diagnosticados podrían afectar a la veracidad de los resultados finales. Aun así, los resultados observados concuerdan con los obtenidos en publicaciones anteriores y demuestran que la aparición de AM tiene repercusiones metabólicas secundarias relevantes. Posiblemente, futuros estudios prospectivos y multicéntricos, con mayor número de pacientes puedan dar una mejor

respuesta a estas cuestiones disminuyendo los sesgos y riesgos de interpretación.

## Conclusiones

La AM es una alteración metabólica poco prevalente en CR con DU ileales transcurrido más de un año de la cirugía, pero tiene impacto en otras alteraciones iónicas secundarias relacionadas con el metabolismo hematológico, renal, proteico, lipídico y óseo. La monitorización del equilibrio ácido-base en pacientes con IR ha de ser determinante de cara a realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento para disminuir sus consecuencias metabólicas.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Conflictos de intereses

Los autores del manuscrito no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

## Bibliografía

1. Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, Domínguez-Escrí JL, Fernández-Gómez JM. Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo. *Actas Urol Esp.* 2021;45:93–102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.10.008>.
2. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection, and outcomes. *BJU Int.* 2014;113:11–23, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12121>.
3. Hautmann RE, de Petroni RC, Volkmer BG. Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complication Rate. *J Urol.* 2010;184:990–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.037>.
4. Domínguez A, Muñoz-Rodríguez J, Martos R, Parejo V, Prera Á, Tremps C, et al. Progressive perioperative benefits of laparoscopy in combination with an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocol in radical cystectomy with ileal conduit. *Actas Urol Esp.* 2021;45:289–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.10.008>.
5. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol.* 1999;161:1057–66.
6. Hall MC, Koch MO, McDougal WS. Metabolic consequences of urinary diversion through intestinal segments. *Urol Clin North Am.* 1991;18:725–35.
7. Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdones Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.11.005>. S2173-5786(22)00124-X.
8. Kim KH, Yoon HS, Yoon H, Chung WS, Sim BS, Ryu DR, et al. Risk factors for developing metabolic acidosis after radical cystectomy and ileal neobladder. *PLoS One.* 2016;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158220>.
9. Sevin G, Soyupek S, Armağan A, Hoşcan MB, Oksay T. Ileal orthotopic neobladder (modified Hautmann) via a shorter detubularized ileal segment: Experience and results. *BJU Int.* 2004;94:355–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04933.x>.
10. Mahmoud O, El-Assmy A, Kamal M, Ashamallah A, Abol-Enein H. Is chronic alkali therapy in orthotopic ileal neobladders necessary? A prospective controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:49–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-016-1447-0>.
11. Copur S, Sag AA, Afsar B, Rossignol P, Covic A, Kanbay M. Complications of metabolic acidosis and alkalinizing therapy in chronic kidney disease patients: A clinician-directed organ-specific primer. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:2311–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02563-2>.
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandebroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
13. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 2007;36:666–76, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dym018>.
14. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713–35, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.
15. Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jónsson E, Månnsson W, Paananen I, et al. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: An evidence-based approach. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41:261–9, <http://dx.doi.org/10.1080/00365590600991284>.
16. Müller G, Butea-Bocu M, Brock O, Hanske J, Pucheril D, Noldus J, et al. Association between Development of Metabolic Acidosis and Improvement of Urinary Continence after Ileal Neobladder Creation. *J Urol.* 2020;203:585–90, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000583>.
17. Cho AJ, Lee SM, Noh JW, Choi DK, Lee Y, Cho ST, et al. Acid-base disorders after orthotopic bladder replacement: Comparison of an ileal neobladder and an ileal conduit. *Ren Fail.* 2017;39:379–84, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2017.1287733>.
18. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:263–75, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.036>.
19. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Esparrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:892–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70422-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70422-1).
20. Ferran-Carpintero A, Domínguez-García A, Muñoz-Rodríguez J, Barqueró-López M, Prera-Vilaseca Á, Bonfill-Abella T, et al. Impacto de la anemia sobre la supervivencia de los pacientes intervenidos de cistectomía radical por tumor vesical. *Actas Urol Esp.* 2020;44:489–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.04.005>.
21. Kuczera P, Ciaston-Mogilska D, Oslizlo B, Hyckl A, Wiecek A, Adamczak M. The Prevalence of Metabolic Acidosis in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease: Single-Centre Study. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:863–72, <http://dx.doi.org/10.1159/000508980>.
22. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: An overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64 Suppl 8:S3–7, <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp070181>.

23. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(dagger): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*. 2020;77:223–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.035>.
24. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Aragona F, Ruffato A, Dalle Carbonare L, et al. Bone density and skeletal metabolism in patients with orthotopic ileal neobladder. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1553–9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V8101553>.
25. Gopalakrishna A, Chang A, Longo TA, Fantony JJ, Harrison MR, Wischmeyer PE, et al. Dietary patterns and health-related quality of life in bladder cancer survivors. *Urol Oncol*. 2018;36:469.e21–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.06.001>.
26. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest*. 1995;95:39–45, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117668>.
27. Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:289–97, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2017.06.005>.
28. Gupta A, Atoria CL, Ehdai B, Shariat SF, Rabbani F, Herr HW, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3291–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013543173>.
29. Richard PO, Bashir S, Riverin BD, Alibhai SMH, Kim SJ, Ahmad A, et al. Risk of Bone Fractures Following Urinary Intestinal Diversion: A Population Based Study. *J Urol*. 2019;202:319–25, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.000000000000213>.

## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**

## **5.1 Evidencia de la literatura sobre la salud ósea y alteraciones metabólicas de los pacientes con cistectomía radical y derivaciones urinarias ileales**

En este apartado expondremos los resultados obtenidos de las dos revisiones sistemáticas de la literatura realizados (*estudios 1 y 2*).

### **5.1.1 Resultados del estudio 1**

#### **Revisión sistemática sobre acidosis metabólica y sus factores de riesgo**

Este estudio forma parte de la publicación “*Acidosis metabólica tras cistectomía radical con derivación urinaria ileal. ¿Sabemos tanto como creemos? Revisión sistemática. Actas Urol Esp. 2023; 47:195-210 [240]*”, que se incluye como anexo de la presente tesis.

##### **5.1.1.1 Prevalencia de acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias**

Registramos un total de 421 artículos publicados, de los cuales finalmente 25 fueron seleccionados [60,172–177,179,183,191,199,226–239].

Evidenciamos que la prevalencia de AM depende del tiempo de seguimiento:

- Menos de un mes: Entre el 14.8% y el 67.8% en conductos ileales [197,199,215] y entre el 0% y 58% en neovejigas [195–197,215,261,262].
- Entre uno y tres meses: entre el 17.2% y el 28.5% en conductos ileales [78,199] y entre el 0% y 70% en neovejigas [78,194,195,198,259,261–263].
- Entre tres meses y el primer año: Entre el 2% y el 17.2% en conductos ileales [197,257,260] y entre el 1% y el 32.5% en neovejigas [194,196–198,259,260,262].
- Entre uno y dos años: Entre el 2% y el 10.2% en conductos ileales [197,257,260] y entre el 1% y el 57% en neovejigas [196–198,212,255,256,260,262].
- Entre dos y cinco años: Entre 1.38% y 44% en neovejigas [196,212,218,254,258].
- Más de cinco años: Entre el 7.8% y 9% en conductos ileales [201,253] y entre el 3.2% y el 53% en neovejigas [205,214,225].

##### **5.1.1.2 Métodos diagnósticos de acidosis metabólica**

Dieciocho publicaciones, con un total de 4885 pacientes, describieron la técnica empleada para su diagnóstico [60,173–177,179,191,199,226,227,230,231,233–235,237,238]. El resto destacaron la presencia de AM leve/moderada/grave sin explicar ninguna metodología [172,183,228,232,236,237,239]. Solo siete artículos puntualizan si existe un estado de AM hiper/hipoclorémica [60,172,177,199,226,229,235].

Diez artículos realizaron el diagnóstico mediante una gasometría venosa [60,174–177,226,230,231,234,237] y encontramos hasta seis medidas diferentes de valores de corte de bicarbonato o de EB empleados para la definición de AM. Los niveles de bicarbonato por debajo de 21mmol/L [175,234] o 20 mmol/L [226,231] fueron los valores más repetidos, encontrándose únicamente en dos artículos cada uno.

Ocho estudios obtuvieron la muestra por vía arterial [173,179,191,199,227,233,235,238]. En uno de ellos adquirieron la muestra de sangre a partir del capilar arterial de la oreja [227]. El resto utilizaron una gasometría arterial [173,179,191,199,233,235,238]. Todos coinciden en definir la AM con valores de pH inferiores a 7.35 pero difieren en los valores de bicarbonato o EB predeterminados para realizar el diagnóstico. Tres de los trabajos utilizaron el nomograma ácido-base de Siggard-Anderson [179,191,227].

### 5.1.1.3 Factores relacionados con la aparición de acidosis metabólica

#### *Longitud del segmento intestinal y tipo de derivación urinaria*

Siete publicaciones, con un total de 583 pacientes, estudiaron el impacto que tiene la longitud del segmento ileal utilizado en la aparición de la AM [60,172,175,177,179,236,238].

Tres de ellos objetivaron tasas mayores de AM al utilizar DUs con segmentos más largos [60,172,238]. Studer et al.[172] analizaron 100 neovejigas de baja presión. La prevalencia de AM fue del 25% en aquellas con longitud menor a 38cm. Esta cifra aumentó progresivamente hasta el 45% y el 70% en los segmentos de 40cm y 45-60cm, respectivamente. Nieuwenhuizen et al.[60] obtuvieron tasas del 17.2% en 118 conductos ileales, del 23.8% en 51 derivaciones continentales cateterizables tipo Indiana (derivación colónica) y del 25.5% en 62 neovejigas. Ambos estudios no especificaron si estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Bancevic et al.[238] compararon 37 neovejigas de 50-70cm con 44 neovejigas de 25-35cm (reservorio tipo Belgrade). Además de observar una mayor capacidad del reservorio en el primer grupo, también aumentó de forma significativa la tasa de AM a los doce (32.5% vs. 2.5%, p=0.001) y quince meses (37.8% vs. 2.5%, p=0.001).

Por contra, cuatro trabajos obtuvieron datos opuestos [175,177,179,236]. Kawakita et al.[179] describieron tasas del 5% en 20 reservorios continentales tipo Kock (con 80cm de íleon), del 33% en 15 reservorios continentales tipo Indiana (con colon ascendente y segmento ileocecal) y del 9% en once conductos ileales, sin encontrar diferencias entre los grupos con un seguimiento mayor a tres años. Cho et al.[175] tampoco evidenciaron diferencias al estudiar 58 neovejigas y 25 conductos ileales el primer mes (31% vs. 14.8%, p=0.1) ni tampoco en 48 neovejigas y 20 DUs heterotópicas al año de la cirugía (22.9% vs. 10%, p=0.2). Castro et al.[177] analizaron 28 conductos ileales y observaron que los pacientes con DUs de mayor longitud estaban igualmente distribuidos entre los pacientes con y sin AM (59% vs. 57%, respectivamente). Presicce et al.[236] observaron un 2% de AM en 43 conductos ileales, respecto al 1% encontrado en 167 neovejigas. En estos dos últimos estudios tampoco se realizó un análisis estadístico comparativo.

#### *Tiempo tras la realización de la derivación*

Seis estudios, con un total de 1 514 pacientes, analizaron el efecto del tiempo transcurrido tras la CR en la aparición y progresión de la AM [173–177,238]. Cinco de estas publicaciones fueron retrospectivas y observaron una disminución progresiva de la prevalencia [173–177]. Kim et al.[174] estudiaron 123 neovejigas con tasas del 52% de AM el primer mes, 19.5% el primer año y 7.30% al año siguiente. Cho et al.[175] también obtuvieron una disminución de prevalencia en 62 neovejigas (31% el primer mes y 14.8% el primer año) y en 33 conductos ileales (del 22.9% al 10% durante el mismo periodo de tiempo). Hautmann et al.[176] redujeron del 70% perioperatoriamente al 33% el año posterior en 923 neovejigas. Castro et al.[177] pasaron del 67.8% en los primeros 14 días

postoperatorios al 28.5% en los 3 meses en 28 conductos ileales. Müller et al.[173] estudiaron la evolución de la AM entre el periodo de pre-rehabilitación (29 días) y post-rehabilitación (50 días) en 345 neovejigas, con una disminución del 58% al 24.1%, respectivamente.

El estudio prospectivo de Bancevic et al.[238] fue el único que observó un aumento progresivo de AM del 0% en los primeros 14 días al 37.8% a los 15 meses en las neovejigas que tenían una mayor capacidad (empleando 50-70cm de íleon terminal). Estos resultados contrastan con los obtenidos en este mismo estudio en las neovejigas que utilizaron una menor longitud intestinal (25-35cm), que disminuyeron las tasas de AM del 10% al 2.5% en el mismo periodo de tiempo.

#### ***Otros factores de riesgo***

La función renal fue estudiada en 9 artículos [173–175,177,191,199,227,229,235]. Cuatro, observaron niveles de creatinina más elevados en pacientes con AM [173,177,191,229]. Marangella et al.[229] observaron una relación directa entre los valores estimados de eFGR y pH ( $r = 0.416$ ,  $p<0.005$ ). Miyake et al.[191] demostraron una correlación negativa entre valores de creatinina y pH ( $p<0.0001$ ), EB ( $p<0.0001$ ) y PaCO<sub>2</sub> ( $p=0.0077$ ). Tres artículos no observaron correlación entre AM y la función renal [199,227,235].

Solo tres estudios realizaron un estudio multivariante para estudiar los factores de riesgo relacionados con la AM analizando un total de 566 CRs [173–175]. Todos ellos concluyeron que la función renal es un factor de riesgo independiente en el primer mes postoperatorio. Cho et al.[175] estimaron que un menor valor de eFGR se asociaba a AM al primer mes y al primer año de la CR. Esta asociación solo fue demostrada en el estudio multivariante en el primer mes postoperatorio, señalando una correlación entre los niveles de creatinina respecto a los valores de pH ( $r^2 = 0.19$ ;  $p<0.001$ ) y bicarbonato ( $r^2 = 0.23$ ;  $p<0.001$ ). En el trabajo de Müller et al.[173], tanto los valores de creatinina mayores a 1mg/dL como las pérdidas de orina menores de 1 000gr en la prueba del pañal de 24 horas tuvieron impacto en el desarrollo de AM el primer mes. También Kim et al.[174] revelaron que un eFGR>50ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue el único factor independiente asociado al primer mes postoperatorio. Si bien observaron casos de AM severa más frecuentemente en los pacientes con IR hasta el primer año, no existieron diferencias en los valores de bicarbonato a los dos años. La DM fue el único factor independiente de AM durante el primer año, mientras que la edad y la diabetes lo fueron a los dos años, tras ajustar por función renal preoperatoria. Ningún otro artículo hace referencia a estos dos factores de riesgo.

#### **5.1.1.4 Tratamiento de la acidosis metabólica**

Trece estudios con un total de 2 354 pacientes requirieron realizar tratamiento alcalinizante [60,172,173,175–177,191,228,230,232,235,239]. Solo cinco describieron los criterios analíticos para iniciarla [173,175,199,230,235], siendo el EB <-2.5 mmol/L el valor más repetido en dos de ellos [173,199]. Doce autores utilizaron bicarbonato sódico oral [60,172,173,175,176,191,228,230,232,233,235,237] y solo uno usó citrato potásico [199]. Dos trabajos necesitaron tratamiento a pesar de realizar profilaxis alcalinizante previamente [172,235].

## 5.1.2 Resultados del estudio 2

### Revisión sistemática sobre salud ósea en pacientes con derivaciones urinarias ileales y factores de riesgo relacionados

Este estudio forma parte del compendio de la presente tesis y sus resultados se publicaron en el artículo titulado “*¿Por qué los pacientes con derivaciones urinarias tienen un mayor riesgo de fractura ósea? Revisión sistemática sobre los factores de riesgo de osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea en este grupo de pacientes. Actas Urol Esp. 2024; 48:497-511*” [241].

#### 5.1.2.1 Osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea

De los 394 artículos revisados, 12 fueron finalmente seleccionados [64,149–156,159,195,199], de los cuales 6 detallaron los valores de la DMO mediante Z-score [64,149,151–153,155] y 3 mediante T-score [179,181,182]. Seis autores describieron una disminución en los valores de la DMO [174,178–181,225] y siete no encontraron alteraciones significativas [84,174–177,181,221].

Solo tres estudios especificaron la prevalencia de osteoporosis [177,179,182]. Mientras que Giannini et al.[179] describieron que el 36% y el 32% de las neovejigas ileales presentaron valores de T-score menores a -2.5DE en fémur y columna lumbar, respectivamente, dos artículos no encontraron ningún paciente con osteoporosis [177,182] ni osteopenia [177]. Kawakita et al.[178] encontraron que el 11% de sus pacientes presentaron valores de Z-score por debajo de -2DE y un 41% por debajo de -1DE. Pfitzenmaier et al.[225] identificaron un 16.67% con valores de DMO por debajo del rango normal y otro estudio presentó valores de T-score en rango de osteopenia [182]. Solo una publicación identificó fracturas vertebrales en hombres, encontrándose en el 12.5% de neovejigas y el 25% de conductos ileales, sin observar fracturas en las mujeres [176].

#### 5.1.2.2 Factores de riesgo de osteoporosis y fractura

##### Edad

Siete artículos incluyeron pacientes menores de 60 años [149–151,153,159,195,199], siete con edades comprendidas entre los 60-70 años [64,149,150,153–156] y dos con pacientes por encima de 70 años [151,152]. Tres artículos del primer grupo [149,153,199], cinco del segundo [149,153–156] y ninguno del último, encontraron alteraciones en la DMO.

Tres estudios demostraron correlaciones con parámetros óseos [150,154,199]. Giannini et al.[154] observaron una correlación negativa entre la edad y la DMO de cuello femoral y triángulo de Ward (área del cuello femoral con menor DMO). Pfitzenmaier et al.[199] describieron una correlación negativa entre edad y osteocalcina (marcador de formación ósea) y CTX (marcador de resorción ósea), pero no con el propéptido del colágeno tipo I (marcador de formación ósea), aunque no estudiaron esa relación con pruebas de imagen. Por último, Poulsen et al.[150] advirtieron una relación lineal significativa entre edad y DMO corporal total en DUs, pero no en controles sanos.

##### Índice de masa corporal

Tres artículos expusieron datos sobre el IMC, altura o peso [150,151,154]. Giannini et al.[154] no observaron diferencias en altura y/o peso entre neovejigas y controles sanos,

aunque el primer grupo presentó valores disminuidos en la DMO. Poulsen et al.[150] demostraron una relación lineal significativa entre peso, altura y DMO corporal total en neovejigas y controles sanos en el momento inicial del estudio.

### **Sexo femenino**

Solo cinco estudios incluyeron mujeres en los grupos analizados [64,151,159,195,199], pero ninguno analizó si el sexo femenino tuvo implicaciones como factor de riesgo de osteoporosis. Solo en uno se observaron alteraciones en la DMO de forma global [199]. Campanello et al.[151] estudiaron el impacto de la menopausia, comparando doce mujeres con menopausia con ocho en edad premenopáusica. El primer grupo presentó valores significativamente menores en la DMO de cuerpo total sin observar diferencias en fémur, columna lumbar o radio.

### **Tipo de derivación urinaria**

La influencia del tipo de DU fue estudiada en seis artículos [64,149,151,153,154,156]. En tres de ellos no se observaron diferencias en la DMO al comparar diferentes tipos de DU [64,151,153]. Tres estudios emplearon controles sanos como comparadores [149,154,156]. Sevin et al.[149] observaron menores valores de EB y DMO en columna y fémur en neovejigas en comparación de los controles. Estas diferencias no fueron observadas con las DUs continentes cateterizables tipo Indiana (derivación colónica). Por el contrario, Incel et al.[156] obtuvieron peores resultados en conductos ileales, pero no en reservorios continentes tipo Stanford. La mayor edad del primer grupo podría justificar estas diferencias. Ninguno de los dos autores previos comparó directamente las DUs entre sí. Por último, las neovejigas del análisis de Giannini et al.[154] presentaron peores valores de DMO en cuello femoral y triángulo de Ward que los controles.

Adicionalmente, Davidsson et al.[64] realizaron un análisis histomorfométrico mediante biopsia ósea sin identificar defectos de la mineralización ni aumento de la resorción en pacientes con diferentes DUs, aunque la tasa de aposición mineral (parámetro de formación ósea) fue menor en reservorios continentes respecto al grupo control.

### **Tiempo de seguimiento**

Los estudios analizados engloban un tiempo de seguimiento entre 2 y 15 años. Dos análisis prospectivos examinaron la existencia de cambios en la DXA durante el seguimiento [150,195]. En el estudio de Poulsen et al.[150] no se observó una mayor pérdida de DMO en pacientes con DU comparado con controles sanos tras dos años de seguimiento [150]. De igual forma, Campanello et al.[195] no demostraron cambios significativos en la DMO tras tres años. Kawakita et al.[153] observaron que los máximos niveles de deoxipiridinolina (marcador urinario de resorción ósea) se obtuvieron inmediatamente tras la CR y disminuyeron progresivamente hasta el primer año postoperatorio, manteniéndose estables, pero en rango elevado. Giannini et al.[154] comparó dos grupos con diferentes tiempos de seguimiento (<36 vs. ≥36 meses)[154]. El segundo grupo presentó mayores valores de pH y calcio, pero menores de hidroxiprolina (marcador urinario de resorción ósea) y DMO intertrocantérea, sin observar diferencias en la DMO de columna lumbar y cuello femoral. Además, demostraron una correlación positiva entre el tiempo desde la cirugía y los valores de pH, PTH e hidroxiprolina.

### **Función renal**

Nueve estudios detallaron los valores de creatinina o eGFR [64,149,151–154,156,159,199] en pacientes con DUs. Tres cifraron la prevalencia de IR entre el 5 y

50% [64,152,159]. Cuatro incluyeron pacientes sin IR [149,150,154,159] y seis no describieron este dato [151,153,155,156,195,199].

El impacto de la función renal fue analizado en tres estudios [159,195,199]. Campanello et al.[195] demostraron una correlación significativa entre eFGR y los cambios producidos en la DMO (corporal total, fémur y columna lumbar) y marcadores séricos de remodelado óseo, tras tres años de seguimiento. Aunque la mayoría presentaba una función renal normal, se observaron cambios significativos en la DMO al disminuir los valores de eFGR durante el periodo de estudio. En el artículo de Jonsson et al.[159] los pacientes con IR (grupo a tratar con calcio y vitamina D<sub>3</sub>) tuvieron peores cifras de osteocalcina sérica, EB y bicarbonato que el grupo control, aunque estos dos últimos valores estaban dentro del rango de normalidad. Los valores de DMO corporal total, columna lumbar, cuello femoral y cadera total también fueron menores en pacientes con IR, aunque las diferencias no fueron significativas. En este mismo estudio se describió una correlación positiva entre eFGR y el T-score de cuello femoral. Por último, Pfitzenmaier et al.[199] no observaron ninguna correlación.

### **Hormona paratiroidea y 25-hidroxivitamina D**

Seis artículos incluyeron datos sobre la vitamina D [64,150,152,155,195,199]. Tres no observaron diferencias entre grupos [150,151,154]. La prevalencia de pacientes con deficiencia de vitamina D se situó entre el 6-15% [155,199]. Un artículo no identificó correlación entre los niveles de 25(OH)D y los cambios producidos en la DMO de columna lumbar a los tres años [195].

Nueve artículos describieron los valores de PTH [64,149–152,155,156,159,195] encontrando niveles elevados hasta el 30.7% de los casos [151,152,195]. Sólo uno encontró diferencias de PTH entre neovejigas y controles sanos [149], en comparación con cuatro que no identificaron divergencias [150,154,156,159]. No se observaron correlaciones entre PTH, DMO o 25(OH)D [151].

### **Acidosis metabólica**

Tres estudios compararon pacientes con y sin alteraciones del equilibrio ácido-base [150,153,155]. Kawakita et al.[153] observaron que los pacientes con AM tenían significativamente peores valores de Z-score en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, respecto a los no acidóticos. Además, presentaron mayores niveles de piridinolina y deoxipiridinolina (marcadores urinarios de resorción ósea). Por el contrario, no notaron diferencias significativas en los valores de bicarbonato y pH entre los tres tipos de DU. Poulsen et al.[150] compararon pacientes según el valor de EB (mayor o menor de -2mmol/L) en la gasometría capilar arterial, sin evidenciar diferencias en la DMO (corporal total, columna lumbar y radio) ni en la excreción urinaria de calcio y fosfato. Todos presentaron una función renal normal. Por último, Fujisawa et al.[155] observaron que los pacientes con menor pH mantuvieron mayores niveles de marcadores de resorción y una DMO disminuida.

En la literatura se han identificado estudios que han demostrado correlaciones significativas entre la AM y los valores de DMO en tres estudios [149,151,195], entre la AM y marcadores de regeneración ósea en un estudio [155] y entre la AM y la excreción urinaria de calcio en un estudio [154]. Dos estudios no encontraron ninguna correlación entre la AM y la DMO [153,199].

## 5.2 Resultados sobre la salud ósea y alteraciones metabólicas en nuestra cohorte de pacientes con cistectomía radical y derivaciones urinarias

En este apartado expondremos los resultados obtenidos de los dos estudios realizados donde analizamos los resultados de nuestras dos cohortes (*estudios 3 y 4*).

### 5.2.1 Resultados del estudio 3

#### Estudio sobre la prevalencia de acidosis metabólica y sus factores de riesgo

Este estudio forma parte de la publicación incluida en el compendio titulada “*Prevalencia de acidosis metabólica en derivaciones ileales tras más de un año en la cistectomía radical y repercusiones metabólicas secundarias asociadas. Actas Urol Esp 2023; 47: 494-502*” [244].

#### 5.2.1.1 Características demográficas de la cohorte A

En esta primera cohorte (*cohorte A*), se analizaron un total de 133 pacientes (124 DUs tipo Bricker y 9 neovejigas), incluyendo 118 hombres y 15 mujeres. La media de edad del grupo fue de  $70.89 \pm 8.7$  años, con un seguimiento medio tras la cirugía de  $55.24 \pm 42.36$  meses (*Tabla 12*).

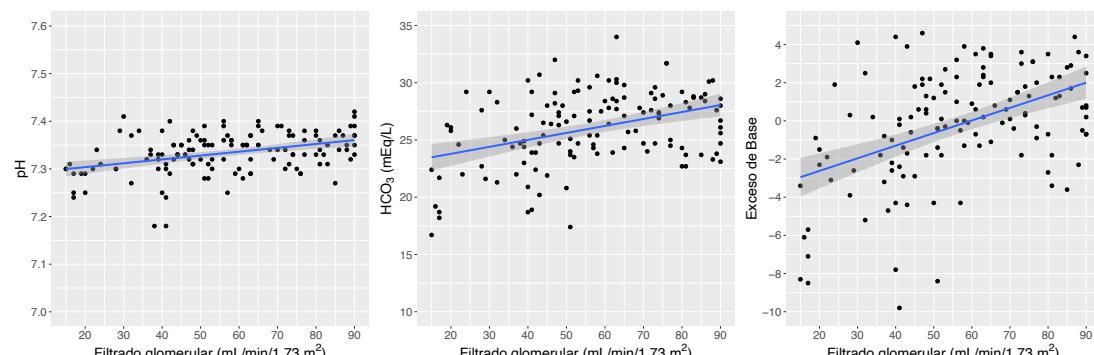
La tasa de IR aumentó del 15.8% antes de realizar la cirugía hasta el 51.88% en el momento de realizar el estudio. Del total de pacientes, 17 (12.78%) presentaron niveles normales de 25(OH)D, el 70.6% de los cuales estaban siendo tratados con suplementos de vitamina D. El 47.36% del total de pacientes tuvieron hiperparatiroidismo secundario.

#### 5.2.1.2 Prevalencia de acidosis metabólica

Se identificaron 16 de los 133 pacientes (12%) con AM, teniendo hiperclorémia el 50%. Todas las AM fueron encontrada en varones. Ninguna de las 15 mujeres presentó AM. Todos los pacientes identificados con AM tuvieron IR (el 37.5% de ellos con valores de eFGR entre 15-29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (*Tabla 12*).

#### 5.2.1.3 Factores de riesgo de acidosis metabólica

El único factor que se mantuvo asociado de forma independiente con la presencia de AM, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, fue el eFGR (Odds ratio (OR) de 0.914, IC 95%: 0.878–0.950; p<0.0001).



**Figura 21.** Correlación entre los valores de eFGR y valores venosos de pH ( $r=0.3887$ ,  $p<0.001$ ) (Figura de la izquierda), bicarbonato ( $r=0.387$ ,  $p<0.001$ ) (Figura del centro) y EB ( $r=0.462$ ,  $p<0.001$ ) (Figura de la derecha) analizados en la cohorte A.

De igual forma, los valores de eFGR tuvieron una correlación significativa con los valores de pH, bicarbonato y EB (*Figura 21*).

**Tabla 12.** Características de los pacientes con CR y DUs analizados en la cohorte A.

Variables	Total	No AM	AM	p
Número de pacientes, n (%)	133 (100%)	117 (87.97%)	16 (12.03%)	
Tiempo de seguimiento (meses), media	55.246 (42.36)	55.87 (45.3)	50.67 (45.3)	0.669
Edad actual (años), media	70.89 (8.7)	70.45 (8.48)	70 (5.95)	0.836
Sexo, n (%)				0.128
Hombres	118 (88.72%)	102 (87.18%)	16 (100%)	
Mujeres	15 (11.28%)	15 (12.8%)	0 (0%)	
Causa de la CR, n (%)				0.453
Tumoral	129 (97%)	113 (96.58%)	16 (100%)	
No tumoral	4 (3%)	4 (3.42%)	0 (0%)	
Tipo de derivación, n (%)				0.25
Bricker	124 (93.23%)	108 (92.30%)	16 (100%)	
Neovejiga	9 (6.77%)	9 (7.69%)	0 (0%)	
DM, n (%)	30 (22.6%)	25 (21.36%)	5 (31.25%)	0.375
Hábito tabáquico activo, n (%)	31 (23.31%)	25 (21.37%)	6 (37.5%)	0.076
IR previa a la CR, n (%)	21 (15.8%)	17 (14.53%)	4 (25%)	0.281
IR actual, n (%)	69 (51.8%)	53 (45.29%)	16 (100%)	<0.001
Anemia actual, n (%)	34 (25.56%)	23 (19.65%)	11 (68.75%)	<0.001
Déficit de 25(OH)D, n (%)	116 (87.22%)	100 (85.47%)	16 (100%)	0.102
Pacientes en tratamiento con calcifediol, n (%)	19 (14.29)	18 (15.38%)	1 (6.25%)	0.327
Pacientes en tratamiento con bicarbonato, n (%)	4 (3.1%)	0 (0%)	4 (100%)	<0.001
Hiperparatiroidismo secundario, n (%)	63 (47.37%)	53 (45.29%)	10 (62.5%)	0.196
Déficit de Vitamina B12, n (%)	2 (1.52%)	2 (1.52%)	0 (0%)	0.596
Déficit de ácido fólico, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

### 5.2.1.4 Diferencias entre los pacientes con y sin acidosis metabólica

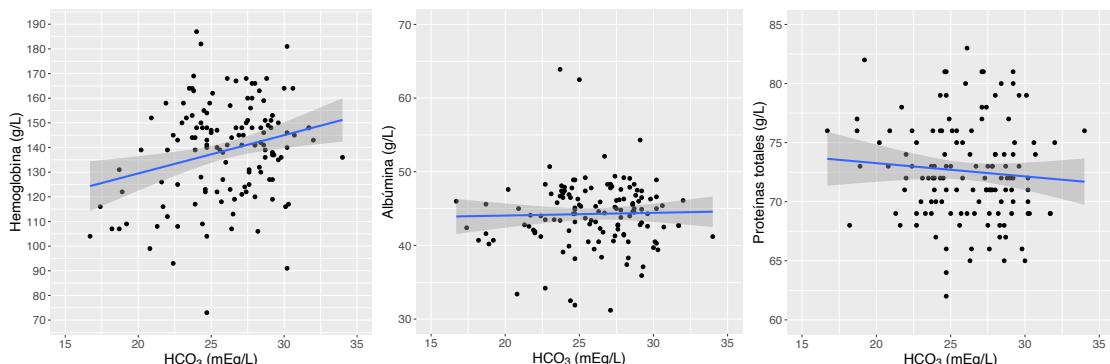
#### Diferencias demográficas entre grupos

No se observaron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas entre los grupos con y sin AM, salvo por una mayor prevalencia de anemia e IR y un porcentaje mayor de tratamiento con bicarbonato, en los pacientes con AM (*Tabla 12*).

#### Impacto de la acidosis metabólica en diferentes perfiles metabólicos

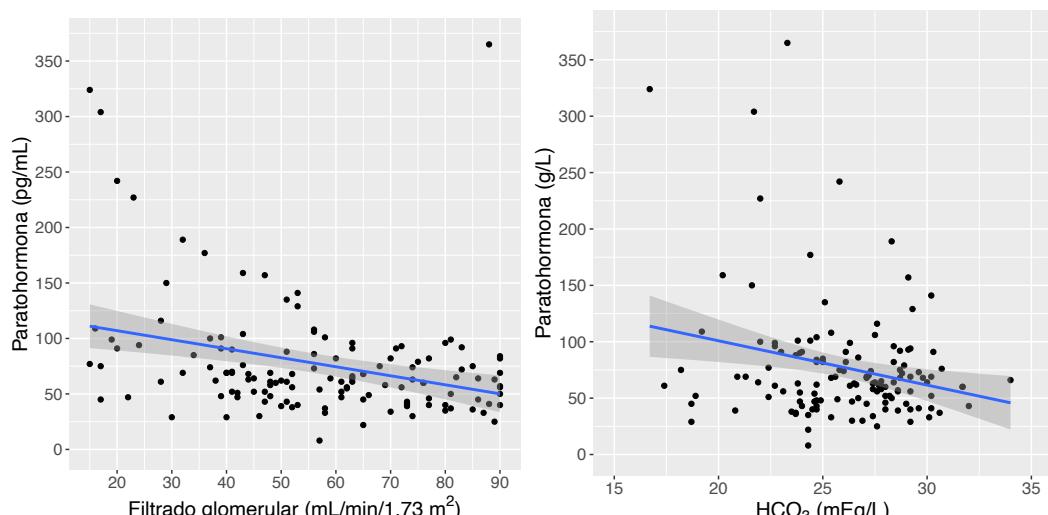
En ambas cohortes, los pacientes con AM presentaron diferencias de forma estadísticamente significativa con respecto los pacientes no acidóticos en diferentes perfiles metabólicos (*Tabla 13*):

- *Perfil metabólico y renal*: mayores niveles de cloro, creatinina, fósforo en suero, pero menores valores de eFGR, pH, bicarbonato y EB.
- *Perfil hematológico*: menores niveles de hemoglobina y una tasa mayor de pacientes anémicos. Además, el bicarbonato demostró una correlación directa con los niveles de hemoglobina (*Figura 22*).
- *Perfil lipídico*: valores más bajos de colesterol total y HDL, sin objetivar diferencias significativas en los valores de triglicéridos.
- *Perfil anabólico*: valores disminuidos de albúmina, pero no de proteínas totales. Tampoco se demostró una correlación significativa entre el bicarbonato y la albúmina o las proteínas totales (*Figura 22*).



**Figura 22.** Correlación entre los valores de bicarbonato ( $HCO_3$ ) venoso y hemoglobina ( $r=0.254, p=0.003$ ) (Figura de la izquierda), albúmina ( $r=0.027, p=0.762$ ) (Figura del medio) y proteínas totales ( $r=-0.084, p=0.337$ ) (Figura de la derecha)

- *Perfil óseo*: Valores más altos de PTH. Tanto la tasa de eFGR como los niveles de bicarbonato mostraron una correlación negativa y estadísticamente significativa, lo que sugiere que, a medida que disminuyen estos parámetros, asocian un aumento de los valores de PTH (*Figura 23*).



**Figura 23.** Correlación entre los valores de eFGR y PTH ( $r=-0.315, p<0.001$ ) (Figura de la izquierda) y entre el bicarbonato ( $HCO_3$ ) venoso y la PTH ( $r=-0.239, p=0.006$ ) (Figura de la derecha).

**Tabla 13.** Valores analíticos del total de pacientes sometidos a cistectomía radical con derivaciones urinarias ileales en la cohorte A.

	Total	No AM	AM	p
<b>Hemoglobina (g/L), media</b>	138.81 (19.92)	141.17 (19.08)	121.56 (17.71)	<0.001
<b>Hierro (μg/dL), media</b>	77.79 (31.75)	79.05 (32.32)	68.75 (26.43)	0.225
<b>Ferritina (ng/mL), mediana</b>	174.5 (102-380.2)	169.3 (102-377.3)	301.1 (97.3-668.45)	0.134
<b>Transferrina (mg/dL), media</b>	234.27 (41.78)	236.89 (42.23)	214.2 (32.79)	0.023
<b>Albúmina (g/L), mediana</b>	44.6 (41.9-46.8)	44.9 (42.3-47.1)	42.25 (41.15-44.55)	0.023
<b>Proteínas totales (g/L), media</b>	72.58 (4.23)	72.41 (4.26)	72.41 (3.9)	0.212
<b>Calcio (mg/dL), mediana</b>	9.6 (9.4-9.9)	9.7 (9.4-9.9)	9.4 (9.2-9.6)	0.005
<b>25(OH)D (ng/mL), mediana</b>	16 (11-24.5)	17.7 (11.2-24.6)	13.4 (9.92-15.9)	<0.001
<b>PTH (pg/mL), mediana</b>	64 (48-88)	63 (47-84)	72 (56.5-154.5)	0.035
<b>FA (U/L), media</b>	85.95 (85.95)	85.79 (34.5)	87.12 (21.87)	0.881
<b>Cloro (mEq/L), media</b>	102.69 (2.79)	102.22 (2.47)	106.12 (2.7)	<0.001
<b>Magnesio (mg/dL), media</b>	2.03 (0.27)	2.03 (0.27)	1.98 (0.24)	0.517
<b>Ácido úrico (mg/dL), media</b>	6.41 (1.45)	6.41 (1.47)	6.45 (1.34)	0.929
<b>Fósforo (mg/dL), media</b>	3.21 (0.55)	3.18 (0.51)	3.46 (0.72)	0.024
<b>Vitamina B12 (pg/mL), mediana</b>	357.5 (283-460)	356.5 (283.5-460.5)	384.5 (276-492)	0.88
<b>Ácido fólico (ng/mL), mediana</b>	6.54 (4.2-9.8)	6.815 (4.69-10.65)	4.71 (3.73-6.48)	0.032
<b>Colesterol total (mg/dL), mediana</b>	181 (156-205)	183 (162-206)	159 (131.5-184)	0.036
<b>Colesterol-HDL (mg/dL), mediana</b>	46.2 (38.6-56.4)	47 (39.6-56.8)	36.6 (1.85-47.35)	0.001
<b>Colesterol-LDL (mg/dL), media</b>	100.47 (33.17)	102.59 (33.53)	85.25 (26.65)	0.024
<b>Triglicéridos (mg/dL), mediana</b>	120.5 (94.5-177.5)	120 (94.5-171.5)	154 (97-229)	0.272
<b>pH venoso</b>	7.33 (0.04)	7.33 (0.039)	7.29 (0.051)	<0.001
<b>pCO<sub>2</sub> venoso (mmHg), media</b>	50.47 (7.38)	51.59 (6.94)	42.23 (4.96)	<0.001
<b>Bicarbonato venoso (mmol/L), media</b>	26.02 (3.25)	26.84 (2.45)	20.01 (1.75)	<0.001
<b>EB venoso (mmol/L), media</b>	-0.19 (2.96)	0.55 (2.11)	-5.73 (2.33)	<0.001
<b>Sodio (mEq/L), media</b>	141.6 (2.3)	141.67 (2.32)	141.12 (2.15)	0.373
<b>Potasio (mEq/L), media</b>	4.76 (0.4)	4.71 (0.39)	5.08 (0.39)	<0.001
<b>Urea (mg/dL), mediana</b>	48 (39-59)	47 (37-55)	72.5 (57-124)	<0.001
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1.27 (1-1.59)	1.24 (0.98-1.46)	1.99 (1.66-3.29)	0.001
<b>eGFR (mL/m/1.73m<sup>2</sup>), media</b>	56.68 (20.73)	60.05 (19.29)	32.06 (12.95)	<0.001

## 5.2.2 Resultados del estudio 4

### Análisis sobre la salud ósea de nuestros pacientes con derivaciones urinarias ileales

#### 5.2.2.1 Características demográficas de la cohorte B

Analizamos íntegramente la salud ósea de un total de 112 varones con DUs ileales. La mediana de edad fue de 71 años (rango intercuartil [RIC]: 64–77), con un tiempo medio de seguimiento postoperatorio de 34.76 meses (RIC: 14.2–85.6). En el 92.9% de los casos se realizó una DU heterotópica, mientras que el 7.1% restante recibió una neovejiga ileal. Las características demográficas de toda la cohorte se describen en la *Tabla 14*.

**Tabla 14.** Características demográficas de la población total y diferentes categorías de DMO y TBS de la cohorte B.

Variables demográficas	Población Total	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p	Normal	Degrado parcial	Degrado	p
N (%)	112 (100 %)	27 (24.1 %)	49 (43.8%)	36 (32.1%)		41 (36.6%)	23 (20.5%)	45 (40.2%)	
Edad, años	71 (64 - 77)	68 [62.5-74]	68 [63-77]	76 [70.75-80]	<0.001	70 [65-76]	72 [66.5-77]	72 [64-77]	0.959
Tipo de derivación					0.652				0.071
Bricker	104 (92.9%)	24 (88.9 %)	46 (93.9 %)	34 (94.4 %)		41 (100.0 %)	20 (87.0 %)	40 (88.9 %)	
Neovejiga	8 (7.1%)	3 (11.1 %)	3 (6.1 %)	2 (5.6 %)		0 (0%)	3 (13.0 %)	5 (11.1 %)	
Tiempo de seguimiento, meses	34.78 (14.2-85.6)	45.21 [13.56-83.9]	35.28 [15.45-84.53]	33.75 [14.22-97.78]	0.939	27.62 [14.27-83.74]	46.22 [15.78-90.79]	35.28 [13.91-88.83]	0.913
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28.3 (25.6-31.8)	30.84 [27.62-32.66]	29.75 [27.76-33.41]	25.73 [24.32-28]	<0.001	29.72 [26.29-34.01]	26.96 [24.69-28.82]	28.01 [25.59-30.8]	0.042
Ingesta de calcio de la dieta, mg	650 (500-800)	700 [450-800]	650 [487.5-785]	700 [500-850]	0.479	650 [450-800]	750 [550-820]	675 [437.5-800]	0.227
Historia de Fractura ósea previa, n (%)	33 (29.5 %)	6 (22.2 %)	19 (38.8 %)	8 (22.2 %)	0.163	8 (19.5 %)	2 (8.7 %)	21 (46.7 %)	0.001
Antecedente familiar de fractura osteoporótica, n (%)	23 (20.5 %)	2 (7.4 %)	15 (30.6 %)	6 (16.7 %)	0.044	8 (19.5 %)	3 (13.0 %)	11 (24.4 %)	0.536
Fumador activo, n (%)	28 (25 %)	3 (11.1 %)	14 (28.6 %)	11 (30.6 %)	0.157	5 (12.2 %)	8 (34.8 %)	14 (31.1 %)	0.058
Terapia con glucocorticoides, n (%)	3 (2.7 %)	1 (3.7 %)	1 (2.0 %)	1 (2.8 %)	0.911	2 (4.9 %)	1 (4.3 %)	0 (0%)	0.335
Artritis reumatoide, n (%)	1 (0.9 %)	1 (3.7 %)	0 (0%)	0 (0%)	0.204	1 (2.4 %)	0 (0%)	0 (0%)	0.433
Osteoporosis secundaria, n (%)	4 (3.6 %)	1 (3.7 %)	2 (4.1 %)	1 (2.8 %)	0.949	2 (4.9 %)	0 (0%)	2 (4.4 %)	0.571
Alcohol >3 U/d, n (%)	10 (8.9 %)	4 (14.8 %)	2 (4.1 %)	4 (11.1 %)	0.249	3 (7.3 %)	2 (8.7 %)	5 (11.1 %)	0.828
DM, n (%)	29 (25.9 %)	8 (29.6 %)	12 (24.5 %)	9 (25.0 %)	0.877	8 (19.5 %)	5 (21.7 %)	13 (28.9 %)	0.574
Anemia, n (%)	16 (14.3 %)	7 (25.9 %)	10 (20.4 %)	13 (36.1 %)	0.269	10 (24.4 %)	7 (30.4 %)	13 (28.9 %)	0.843
IR previa a CR, n (%)	15 (13.4 %)	4 (14.8 %)	3 (6.1 %)	8 (22.2 %)	0.095	5 (12.2 %)	1 (4.3 %)	8 (17.8 %)	0.29
IR tras CR, n (%)	61 (54.5 %)	17 (63 %)	24 (49 %)	20 (55.6 %)	0.497	23 (56.1 %)	11 (47.8 %)	25 (55.6 %)	0.791
Acidosis metabólica, n (%)	16 (14.3 %)	4 (14.8 %)	8 (16.3 %)	4 (11.1 %)	0.791	6 (14.6 %)	3 (13.0 %)	7 (15.6 %)	0.962
Tratamiento con bicarbonato, n (%)	4 (3.6 %)	1 (3.7 %)	3 (6.1 %)	0 (0 %)	0.323	1 (2.4 %)	1 (4.3 %)	2 (4.4 %)	0.868
Tratamiento con vitamina D, n (%)	15 (13.4 %)	1 (3.7 %)	6 (12.2 %)	8 (22.2 %)	0.097	7 (17.1 %)	5 (21.7 %)	3 (6.7 %)	0.172
Fractura vertebral, n (%)	11 (9.8 %)	1 (3.7 %)	2 (4.1 %)	8 (22.2 %)	0.009	1 (2.4 %)	3 (13.0 %)	7 (15.6 %)	0.114
Fractura ósea tras CR, n (%)	3 (2.7 %)	1 (3.7 %)	0 (0%)	0 (0%)	0.426	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.7 %)	0.356

A pesar de que el 13.4% de los pacientes estaba en tratamiento con suplementación de vitamina D, se observaron niveles séricos insuficientes ( $<30$  ng/mL) y deficientes ( $<20$  ng/mL) de 25(OH) D en el 89.2% y el 58.9% de los casos, respectivamente. Asimismo, se detectaron concentraciones elevadas de hormona paratiroides (PTH  $>65$  pg/mL) en el 46.4% de los pacientes.

La mediana del IMC fue de 28.3 kg/m<sup>2</sup> (RIC: 25.6–31.8) y la ingesta de calcio en la dieta fue insuficiente, con una mediana de 650 mg/día; se considera que valores por debajo de 800–1000 mg/día no cubren los requerimientos diarios recomendados. En cuanto a los factores de riesgo clínico incluidos en FRAX®, el 29.5% presentaba antecedentes de fractura previa, el 20.5% historia familiar de fractura osteoporótica, el 25% eran fumadores activos y el 25.9% estaban diagnosticados de DM.

### **5.2.2.2 Alteraciones de la densidad mineral ósea, la microarquitectura trabecular ósea y prevalencia de fracturas vertebrales**

La prevalencia de osteoporosis fue del 32.1% y la de osteopenia del 43.8%. Solo el 24.1% del total de pacientes presentó valores normales de DMO.

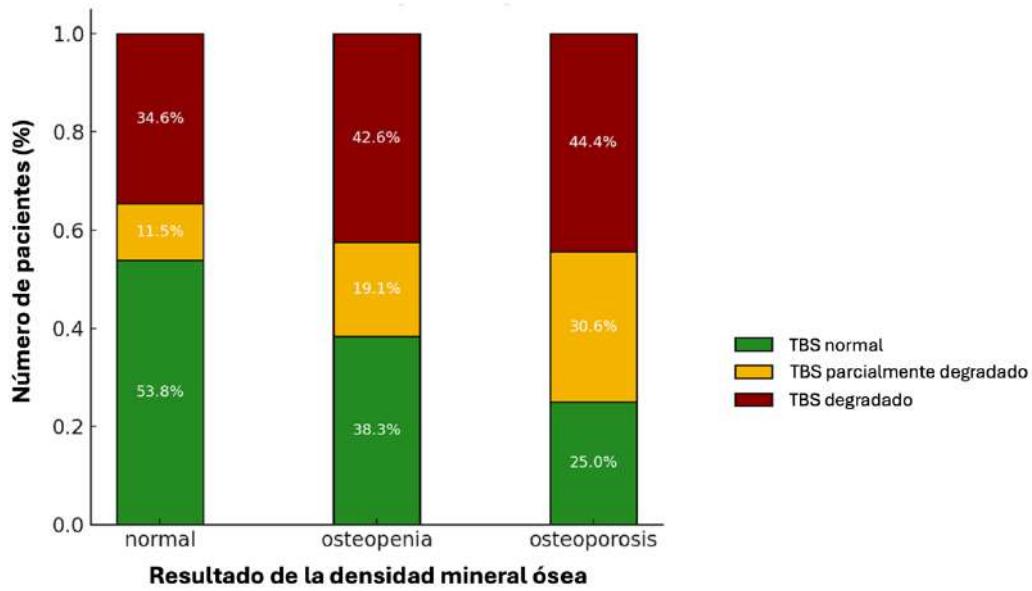
En relación con la microarquitectura ósea, el TBS estaba degradado en el 40.2% de los casos y parcialmente degradado en el 20.5%. En tres pacientes no fue posible calcular el TBS debido a artefactos relacionados con un IMC elevado.

El análisis mediante morfometría vertebral (VFA) permitió identificar 11 fracturas vertebrales no sospechadas previamente de forma clínica, lo que representa una prevalencia del 9.8%. Además, únicamente tres pacientes (2.7%) presentaron fracturas no vertebrales durante el seguimiento tras la cirugía.

### **5.2.2.3 Relación entre valores de densidad mineral ósea y Trabecular Bone Score**

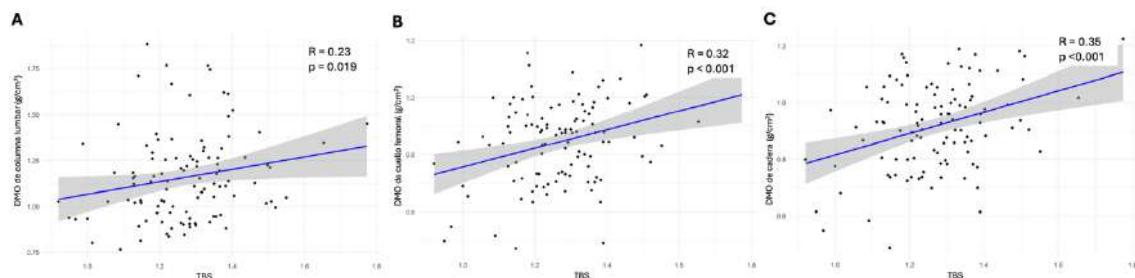
La *Figura 24* muestra la distribución de las categorías de TBS según el estado de la DMO determinado por DXA. Entre los pacientes con osteoporosis, el 44.4% tenía un TBS degradado, el 30.6% parcialmente degradado y el 25% presentó un TBS dentro de la normalidad. Un hallazgo especialmente relevante fue que el 34.6% de los pacientes con DMO normal presentaron un TBS degradado y un 11.5% adicional, parcialmente degradado. Estos datos reflejan que un número considerable de pacientes con DMO aparentemente conservada podría presentar una microarquitectura ósea alterada. De hecho, solo 14 de los 112 pacientes evaluados (12.5%) presentaron valores normales tanto de DMO como de TBS.

Para profundizar en la relación entre ambos parámetros, se realizaron análisis de correlación, que evidenciaron asociaciones positivas y estadísticamente significativas entre el TBS y la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, lo que sugiere que un deterioro en la calidad ósea medida por TBS se acompaña de una disminución en la DMO (*Figura 25*).



**Resultado de la densidad mineral ósea**

**Figura 24.** Distribución de las categorías de TBS en la cohorte B según el resultado de la DMO basados en la clasificación de la OMS.



**Figura 25.** Correlaciones entre TBS y la DMO en columna lumbar ( $r=0.23; p=0.019$ ) (A), cuello femoral ( $r=0.32; p<0.001$ ) (B) y cadera total ( $r=0.35; p<0.001$ ) (C).

#### 5.2.2.4 Comparativa entre el grupo con osteoporosis y el resto de los grupos

Los pacientes con osteoporosis eran significativamente de mayor edad, presentaban un IMC más bajo y una mayor frecuencia de fracturas vertebrales en comparación con los pacientes con osteopenia o DMO normal (Tabla 14). Además, presentaron más antecedentes familiares de fractura que el grupo con DMO normal, pero menos que el grupo con osteopenia. Aunque no se observaron diferencias significativas en otras características demográficas, el análisis bioquímico de este grupo mostró niveles más bajos de hemoglobina. No obstante, esta disminución no se asoció a una mayor prevalencia de anemia. En cambio, los niveles de CTX fueron más elevados, lo que indica un incremento en la resorción ósea. Las puntuaciones de FRAX-MOF y FRAX-HIP, tanto sin ajustar como ajustadas por DMO y TBS, fueron significativamente más altas.

#### 5.2.2.5 Comparativa entre el grupo con TBS degradado y el resto de los grupos

Los pacientes con TBS normal presentaron un IMC más elevado que el resto. Por el contrario, los pacientes con TBS degradado, tenían una mayor frecuencia de antecedentes de fracturas en comparación con aquellos con TBS parcialmente degradado o normal (Tabla 14). No se observaron diferencias significativas en otros parámetros radiológicos o bioquímicos, ni en las puntuaciones de FRAX® sin ajustar por DMO (Tabla 15).

**Tabla 15.** Variables de laboratorio, radiográficas y riesgo de fractura de la población total y diferentes categorías de DMO y TBS en la cohorte B.

			DMO				TBS		
Variables de laboratorio	Población Total	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p	Normal	Degradación parcial	Degrado	p
Hemoglobina, g/L	142 (126.75-153)	147 [133-158]	145 [134-157]	136.5 [118.5-147.25]	<b>0.049</b>	147 [131-158]	141 [121.5-150.5]	140 [120-149]	0.338
Albúmina, g/L	44.6 (41.77-46.73)	45.6 [42.85-47.8]	44.9 [42.4-46.3]	42.95 [40.65-46.5]	0.366	45.3 [41.9-46.8]	44.3 [41.95-46.5]	43.8 [41.7-46.9]	0.195
Proteínas totales, g/L	73 (70-76)	72 [71-75.75]	73 [70-74.25]	73 [70.5-76.5]	0.372	72 [70.5-75]	72 [70.25-74]	73 [70-76]	0.579
Calcio, mg/dL	9.6 (9.4-9.9)	9.5 [9.3-9.97]	9.7 [9.5-9.9]	9.6 [9.28-9.72]	0.159	9.65 [9.3-9.9]	9.6 [9.4-9.8]	9.6 [9.4-9.9]	0.969
25(OH)D, ng/mL	16.6 (12.52-24.10)	14.6 [12.45-21.65]	18.8 [14.2-25]	15.15 [9.18-24.52]	0.452	17.7 [13.1-26.2]	15.8 [11.9-22.2]	16 [12.3-22.5]	0.432
PTH, pg/mL	64 (46.5-84.5)	63 [44-87]	61 [44.5-74.25]	68.5 [56.5-90.25]	0.654	64 [45-86]	61 [43-68.5]	68.5 [51-91]	0.361
FA, U/L	81 (63.75-101.75)	73 [57.5-86]	74 [61-101]	86 [81-108.75]	<b>0.003</b>	79 [59-101]	83 [72.5-104]	78 [61-106]	0.327
Cloro, mEq/L	102 (101-104)	103 [101.5-105]	102 [101-104]	102 [101-104]	0.357	102 [101-104]	102 [100.5-103]	102 [101-105]	0.98
Magnesio, mg/dL	2 (1.9-2.2)	2 [1.9-2.1]	2 [1.9-2.12]	2.1 [2-2.3]	0.786	2 [1.9-2.12]	2.1 [1.9-2.15]	2.1 [1.9-2.3]	0.844
Fósforo, mg/dL	3.1 (2.8-3.5)	3.1 [2.85-3.45]	3.1 [2.7-3.5]	3.35 [2.98-3.5]	0.799	3.1 [2.7-3.5]	3.4 [3.05-3.6]	3.1 [2.8-3.5]	0.233
CTX, ng/mL	0.377 (0.25-0.55)	0.29 [0.22-0.47]	0.32 [0.22-0.44]	0.48 [0.37-0.67]	<b>0.027</b>	0.39 [0.26-0.5]	0.47 [0.36-0.67]	0.32 [0.23-0.5]	0.44
IGF-1	131 (105-173)	130 [114.5-161.75]	133 [101-173.5]	130.5 [110-182]	0.582	132 [110-177]	126 [112-146]	128.5 [95.5-179.75]	0.42
pH	7.34 (7.31-7.37)	7.35 [7.32-7.37]	7.34 [7.32-7.37]	7.32 [7.3-7.36]	0.211	7.35 [7.32-7.37]	7.33 [7.3-7.37]	7.33 [7.3-7.36]	0.666
pCO2, mmHg	50.45 (44.18-54.10)	46.3 [42.8-51.3]	50.4 [44.1-53]	51.4 [48.38-57.68]	<b>0.012</b>	50.5 [43.1-54.4]	50.3 [48.6-54.1]	50.4 [44.2-52.9]	0.448
Bicarbonato venoso, mEq/L	26.35 (23.90-28.45)	24.9 [23.75-28.4]	26.3 [23.9-28.4]	27.4 [24.6-29.2]	0.134	26.1 [24.3-28.4]	27.4 [26.2-28.85]	25.4 [23.5-28.2]	0.521
EB, mmol/L	0.2 (-1.80-1.90)	-0.7 [-1.8-0.85]	0.1 [-1.4-2]	1.15 [-1.8-2.55]	0.548	0.2 [-1.4-1.9]	0.6 [-0.05-2.8]	-0.3 [-2.6-1.9]	0.559
Creatinina, mg/dL	1.315 (1.06-1.58)	1.3 [1.05-1.54]	1.27 [1.07-1.57]	1.35 [1.05-1.7]	0.479	1.3 [1.06-1.56]	1.33 [1.02-1.54]	1.34 [1.09-1.82]	0.082
eFGR, mL/min/m2	55.5 (42-72.25)	56 [44.5-77]	58 [42-72]	52 [39.25-67.75]	0.305	57 [45-70]	53 [45-75]	52 [39-71]	0.335
Testosterona, nmol/L	3.375 (2.6-4.36)	4.03 [2.62-4.71]	3.24 [2.6-3.86]	3.68 [2.61-4.7]	0.394	3.8 [2.8-5.09]	3.55 [2.57-4.36]	3.21 [2.37-4.06]	0.057
Estradiol	27 (20-33)	30 [22.5-36]	27 [20-33]	25 [18-31.5]	0.282	30 [22-34]	30 [15.25-34]	24 [19.5-30]	0.367
Variables radiográficas	Población Total	DMO normal	DMO osteopenia	DMO osteoporosis	p	TBS normal	TBS parcialmente degradado	TBS degradado	p
DMO columna, g/cm2	1.13 (0.97-1.27)	1.27 [1.2-1.49]	1.13 [1.03-1.27]	0.93 [0.89-1.05]	<b>&lt;0.001</b>	1.19 [1.06-1.34]	1.05 [0.91-1.25]	1.04 [0.96-1.21]	0.069
T-score columna, DE	-0.985 (-2.08-0.21)	0.19 [-0.44-0.2]	-0.99 [-1.77-0.31]	-2.59 [-2.87--1.66]	<b>&lt;0.001</b>	-0.51 [-1.39-0.69]	-1.43 [-2.74--0.04]	-1.57 [-2.22--0.12]	0.07
Z-score columna, DE	-0.67 (-1.76-0.69)	0.56 [-0.31-2.15]	-0.66 [-1.78-0.71]	-1.69 [-2.08--0.91]	<b>&lt;0.001</b>	0.06 [-1.28-0.98]	-0.9 [-1.95-0.34]	-1.05 [-1.78--0.08]	0.136
DMO cuello femoral, g/cm2	0.871 (0.73-0.95)	1 [0.97-1.04]	0.88 [0.83-0.9]	0.7 [0.66-0.73]	<b>&lt;0.001</b>	0.88 [0.79-0.98]	0.88 [0.73-0.89]	0.84 [0.71-0.93]	0.149
T-score cuello femoral, DE	-1.5 (-2.57--0.84)	-0.54 [-0.72--0.22]	-1.49 [-1.81--1.27]	-2.83 [-3.17--2.59]	<b>&lt;0.001</b>	-1.26 [-2.13--0.67]	-1.5 [-2.58--1.32]	-1.75 [-2.79--1.26]	0.13
Z-score cuello femoral, DE	-0.55 (-1.03-0.34)	0.7 [0.29-0.93]	-0.39 [-0.86-0.07]	-1.25 [-1.49--0.78]	<b>&lt;0.001</b>	0.04 [-1.02-0.51]	-0.7 [-0.9-0.22]	-0.76 [-1.24--0.01]	0.159

<b>DMO fémur total, g/cm2</b>	0.927 (0.8-1.02)	1.08 [1.02- 1.13]	0.94 [0.9-0.99]	0.77 [0.73- 0.82]	<b>&lt;0.001</b>	0.88 [0.79- 0.98]	0.88 [0.73- 0.89]	0.84 [0.71- 0.93]	0.149
<b>T-score fémur total, DE</b>	-1.24 (- 2.2--0.43)	-0.07 [- 0.37- 0.32]	-1.19 [- 1.44--0.6]	-2.45 [-2.79-- 2.11]	<b>&lt;0.001</b>	-1.26 [- 2.13-- 0.67]	-1.5 [-2.58-- 1.32]	-1.75 [-2.79-- 1.26]	0.13
<b>Z-score fémur total, DE</b>	-0.315 (- 1.09-0.43)	0.77 [0.33- 1.28]	-0.27 [- 0.71-0.32]	-1.15 [-1.48-- 0.72]	<b>&lt;0.001</b>	0.04 [- 1.02- 0.51]	-0.7 [-0.9-0.22]	-0.76 [-1.24-- 0.01]	0.159
<b>TBS L1-L4</b>	1.274 (1.18- 1.35)	1.32 [1.19- 1.37]	1.28 [1.18- 1.35]	1.25 [1.19- 1.31]	0.11	1.37 [1.35- 1.44]	1.28 [1.26- 1.29]	1.16 [1.13- 1.21]	<b>&lt;0.001</b>
<b>T-score TBS, DE</b>	-1.7 (-2.5- -0.97)	-1.55 [- 2.5-- 0.85]	-1.6 [-2.6-- 1.1]	-2 [-2.4--1.2]	0.275	-0.8 [- 1.1-0.1]	-1.6 [-1.9--1.5]	-2.7 [-3.08-- 2.32]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Z-score TBS, DE</b>	0 (-0.88- 0.78)	0.3 [-1- 1]	0 [-0.8- 0.83]	-0.2 [-0.75- 0.4]	0.45	1 [0.6- 1.5]	0 [-0.2-0.1]	-1.1 [-1.55-- 0.7]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Riesgo de fractura</b>	<b>Población Total</b>	DMO normal	DMO osteopenia	DMO osteoporosis	<b>p</b>	TBS normal	TBS parcialmente degradado	TBS degradado	<b>p</b>
<b>FRAX-MOF sin DMO</b>	3.9 (2.7-6.05)	2.8 [2.4-3.9]	3.8 [2.5-6.3]	5.55 [4.05-7.6]	<b>0.011</b>	3.4 [2.7-4.8]	4.1 [2.65-5.75]	4.8 [3.5-7.4]	0.153
<b>FRAX-MOF con DMO</b>	5.3 (2.98-7.82)	2.6 [2.15-3.1]	5.1 [3.4-6.6]	9.55 [6-14]	<b>&lt;0.001</b>	3.8 [2.8-6.6]	5.4 [3.3-7.75]	6.4 [4.1-12]	<b>0.011</b>
<b>FRAX-MOF ajustado por TBS</b>	5.8 (3.4-9.5)	2.95 [2.5-3.4]	5.7 [3.95-8.55]	9.95 [6.65-16]	<b>&lt;0.001</b>	4 [2.8-6.3]	5.8 [3.85-8.35]	8.7 [5.4-14]	<b>&lt;0.001</b>
<b>FRAX-HIP</b>	1.35 (0.7-2.78)	1 [0.4-1.55]	1.2 [0.5-2.4]	2.7 [1.78-4.35]	<b>0.019</b>	1.1 [0.5-2.2]	1.5 [0.75-2.8]	1.7 [0.9-3.5]	0.431
<b>FRAX-HIP con DMO</b>	1.8 (0.9-4.55)	0.7 [0.2-0.95]	1.6 [1.1-2.6]	5.8 [3.48-9]	<b>&lt;0.001</b>	1.2 [0.7-3.6]	2.2 [1.15-4.45]	2.6 [1-6.9]	<b>0.022</b>
<b>FRAX-HIP ajustado por TBS</b>	2 (1-5.2)	0.8 [0.3-1.08]	1.8 [1.1-3.2]	5.85 [3.5-8.6]	<b>&lt;0.001</b>	1 [0.7-3.2]	2.5 [1.25-4.55]	3 [1.5-7.2]	<b>0.005</b>

### 5.2.2.6 Riesgo de fractura a 10 años determinado por FRAX®

La mediana del riesgo estimado de fractura mayor osteoporótica (FRAX-MOF) fue del 3.9% (RIC: 2.7–6.05), mientras que el riesgo estimado de fractura de cadera (FRAX-HIP) fue del 1.35% (RIC: 0.7–2.78) (*Tabla 15*).

Tras el ajuste de FRAX® por DMO, ambas estimaciones aumentaron significativamente, especialmente en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de osteoporosis. En este grupo de pacientes, el FRAX-MOF alcanzó una mediana del 9.55% (RIC: 6–14) y el FRAX-HIP del 5.8% (RIC: 3.48–9), superando los umbrales de intervención terapéutica propuestos por la Sociedad Española de Reumatología (establecidos en ≥7.5% para fractura mayor y ≥3% para fractura de cadera) [82]. El ajuste posterior de FRAX® por el TBS elevó aún más las estimaciones de riesgo. En los pacientes con osteoporosis, el FRAX-MOF ajustado alcanzó una mediana del 9.95% y el FRAX-HIP del 5.85%, consolidando el perfil de alto riesgo de este grupo.

En los pacientes con TBS degradado, el riesgo de fractura ajustado por TBS superó (FRAX-MOF: 8.7%) e igualó (FRAX-HIP: 3%) los umbrales establecidos para iniciar tratamiento [82]. Teniendo en cuenta que el 34.6% de los pacientes con DMO normal, tenían TBS degradado, este hallazgo sugiere que la alteración de la microarquitectura ósea, aun en presencia de DMO aparentemente conservada, puede conferir un riesgo clínicamente relevante de fractura. Por el contrario, los pacientes con TBS parcialmente degradado o normal no alcanzaron los umbrales terapéuticos, excepto en aquellos casos en los que coexistía una DMO compatible con osteoporosis según los criterios de la OMS.

## 5.2.2.7 Factores de riesgo de alteraciones en la salud ósea

### Factores asociados con osteoporosis

En el análisis univariante, la edad (OR=1.12; IC 95%: 1.05–1.20; p<0.001), el IMC (OR=0.75; IC 95%: 0.66–0.86; p<0.001) y los niveles de hemoglobina (OR=0.98; IC 95%: 0.96–1.00; p=0.018) fueron identificados como factores de riesgo asociados con la presencia de osteoporosis. Tras ajustar por posibles variables de confusión, únicamente la edad (OR=1.11; IC 95%: 1.02–1.20; p = 0.012) y el IMC (OR=0.73; IC 95%: 0.62–0.86; p<0.001) se mantuvieron como predictores independientes de osteoporosis en el estudio multivariante (*Tabla 16A*).

### Factores asociados con TBS degradado

En el análisis univariante, los niveles de creatinina (OR=1.96; IC 95%: 1.04–3.69; p=0.038), el IMC (OR=0.92; IC 95%: 0.85–1; p=0.064) y el antecedente de fractura previa (OR=3.94; IC 95%: 1.69–9.58; p<0.001) se asociaron de forma significativa con la presencia de TBS degradado. Estos tres factores se mantuvieron como variables predictoras independientes en el modelo multivariante: creatinina (OR=2.11; IC 95%: 1.08–4.11; p=0.028), IMC (OR=0.91; IC 95%: 0.83–0.99; p=0.041) y antecedente de fractura previa (OR=5.23; IC 95%: 2.08–13.13; p<0.001) (*Tabla 16B*).

**Tabla 16.** Estudio univariante y multivariante sobre los factores de riesgo de osteoporosis (A) y TBS degradado (B).

A) Osteoporosis		Univariante			Multivariante		
Variable	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	
<b>Edad (años)</b>	1.12	1.05-1.20	<0.001	1.11	1.02-1.20	<0.001	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.75	0.66-0.86	<0.001	0.73	0.62-0.86	<0.001	
<b>Hemoglobina (g/L)</b>	0.98	0.96-1.00	0.018	1.01	0.98-1.04	0.645	
<b>Bicarbonato venoso (mEq/L)</b>	1.13	1-1.29	0.057	0.97	0.78-1.21	0.794	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.27	0.78-2.05	0.332	—	—	—	
<b>Historia de fractura previa</b>	0.71	0.23-1.92	0.6191	—	—	—	

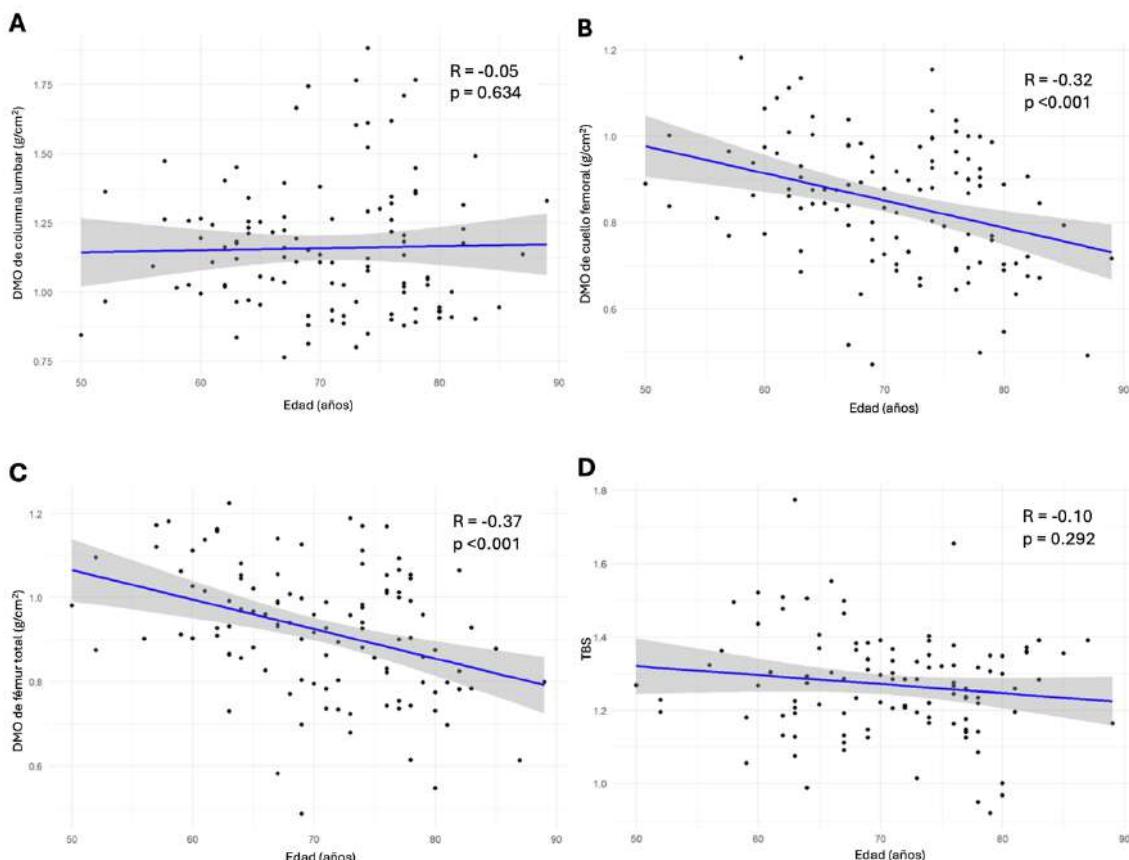
B) TBS degradado		Univariante			Multivariante		
Variable	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	
<b>Edad (años)</b>	1	0.96-1.05	0.925	—	—	—	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.92	0.85-1	0.064	0.91	0.83-0.99	0.041	
<b>Hemoglobina (g/L)</b>	0.99	0.91-1.01	0.284	—	—	—	
<b>Bicarbonato venoso (mEq/L)</b>	0.94	0.84-1.06	0.303	—	—	—	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.96	1.04-3.69	0.038	2.11	1.08-4.11	0.028	
<b>Historia de fractura previa</b>	3.94	1.69-9.58	0.001	5.23	2.08-13.13	<0.001	

### 5.2.2.8 Relación de diferentes factores de riesgo con parámetros óseos

#### Edad

Los pacientes con osteoporosis presentaron significativamente mayor edad que los otros dos grupos (*Tabla 14*). Estas diferencias no se encontraron entre las tres categorías de TBS. Estas divergencias explican por qué la edad demostró ser un factor de riesgo independiente de desarrollar osteoporosis, pero no lo fue de TBS degradado (*Tabla 16*).

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en correlaciones entre edad y DMO de cuello femoral y fémur total. Sin embargo, no se identificaron con DMO de columna lumbar y TBS (*Figura 26*).



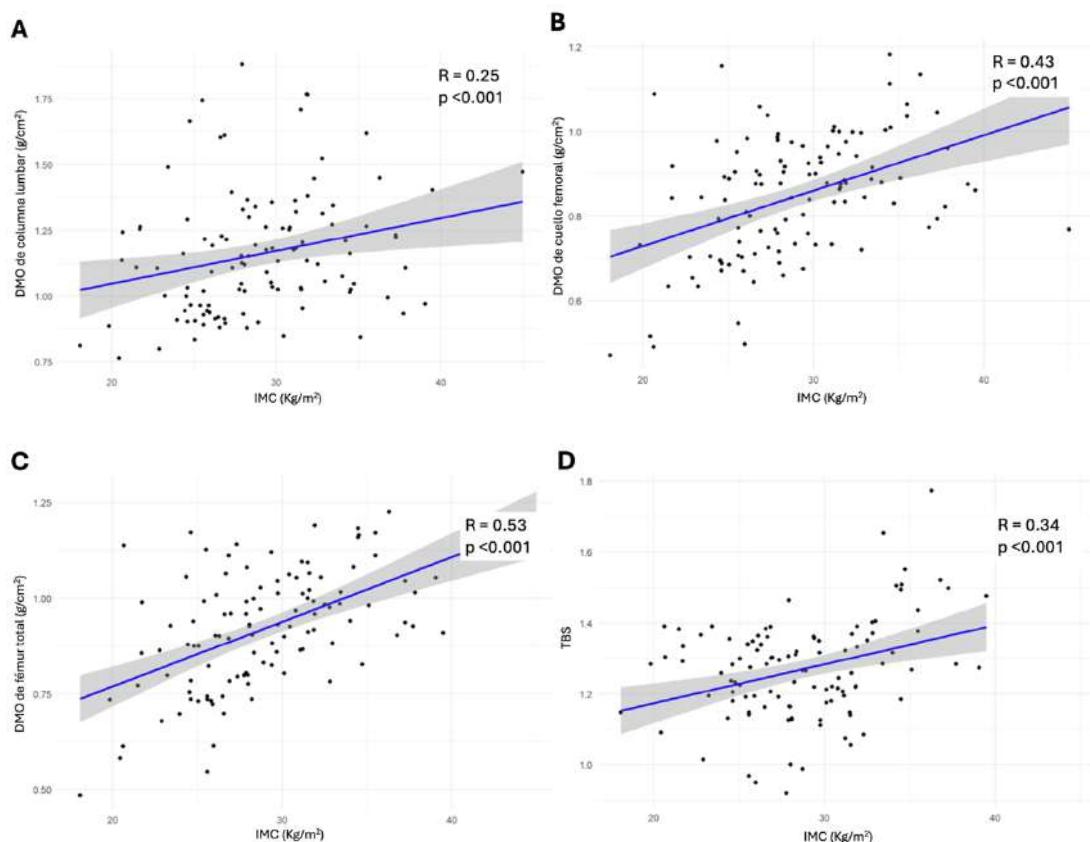
**Figura 26.** Correlaciones entre valores de edad y DMO de columna lumbar ( $r=-0.05$ ;  $p=0.634$ ) (A), DMO de cuello femoral ( $r=-0.32$ ;  $p<0.001$ ) (B), DMO de fémur total ( $r=-0.37$ ;  $p<0.001$ ) (C) y TBS ( $r=-0.10$ ;  $p=0.292$ ) (D).

#### Índice de masa corporal

El IMC fue significativamente menor en el grupo con osteoporosis en comparación con el grupo con osteopenia y el grupo con DMO normal (*Tabla 14*). Paradójicamente, el grupo con TBS degradado presentó un IMC inferior en comparación con los pacientes con TBS normal, pero fue superior al grupo con TBS parcialmente degradado.

Presentar un IMC disminuido demostró ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis y TBS degradado en el análisis multivariante (*Tabla 16*).

El IMC se correlacionó significativamente con todos los parámetros radiológicos de masa y microarquitectura óseos: DMO de columna, DMO de cuello femoral, fémur total y TBS (*Figura 27*).



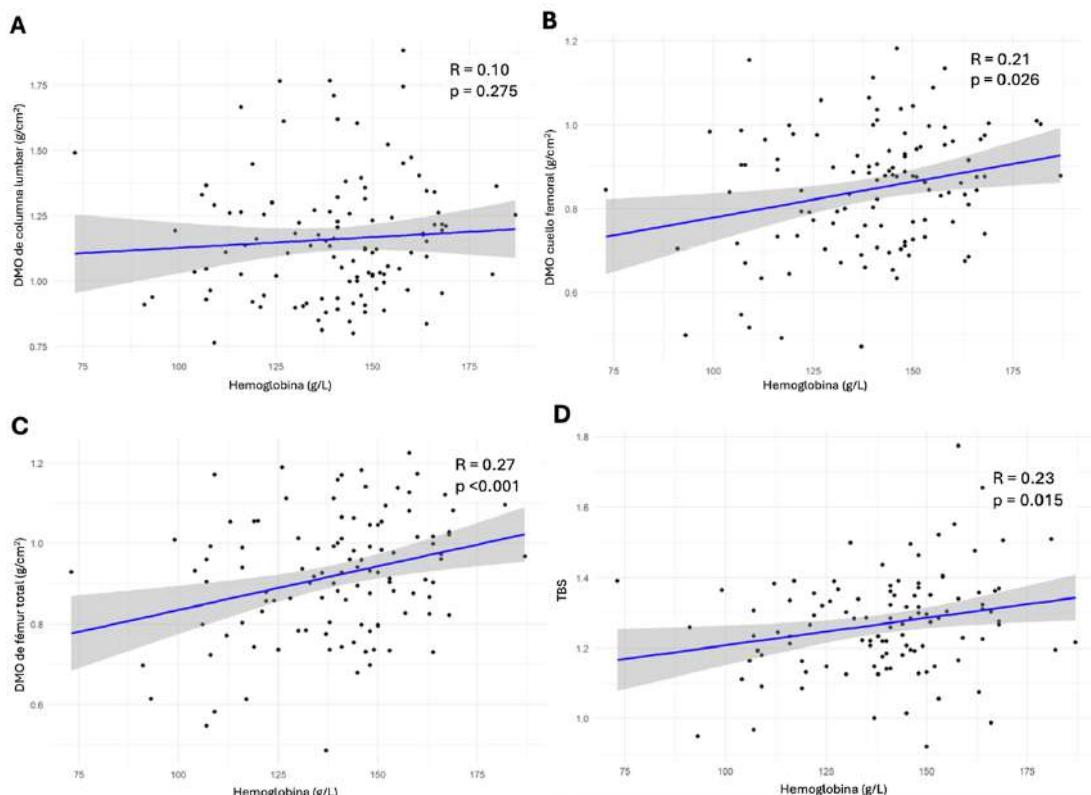
**Figura 27.** Correlaciones entre valores de IMC y DMO de columna lumbar ( $r=0.25$ ;  $p<0.001$ ) (A), DMO de cuello femoral ( $r=0.43$ ;  $p<0.001$ ) (B), DMO de fémur total ( $r=0.53$ ;  $p<0.001$ ) (C) y TBS ( $r=0.34$ ;  $p<0.001$ ) (D).

### Hemoglobina

La hemoglobina fue identificada como un factor de riesgo para osteoporosis en el análisis univariante, aunque no permaneció como un factor independiente en el multivariante. Tampoco resultó significativo su impacto en relación con el TBS degradado en el análisis univariante (*Tabla 16*).

Los pacientes con osteoporosis mostraron niveles más bajos de hemoglobina sin que se observaran diferencias significativas entre los tres grupos de TBS (*Tabla 15*). Curiosamente, a pesar de observar estos resultados, no se encontraron diferencias en la prevalencia de anemia entre los diferentes grupos de DMO ni de TBS (*Tabla 14*).

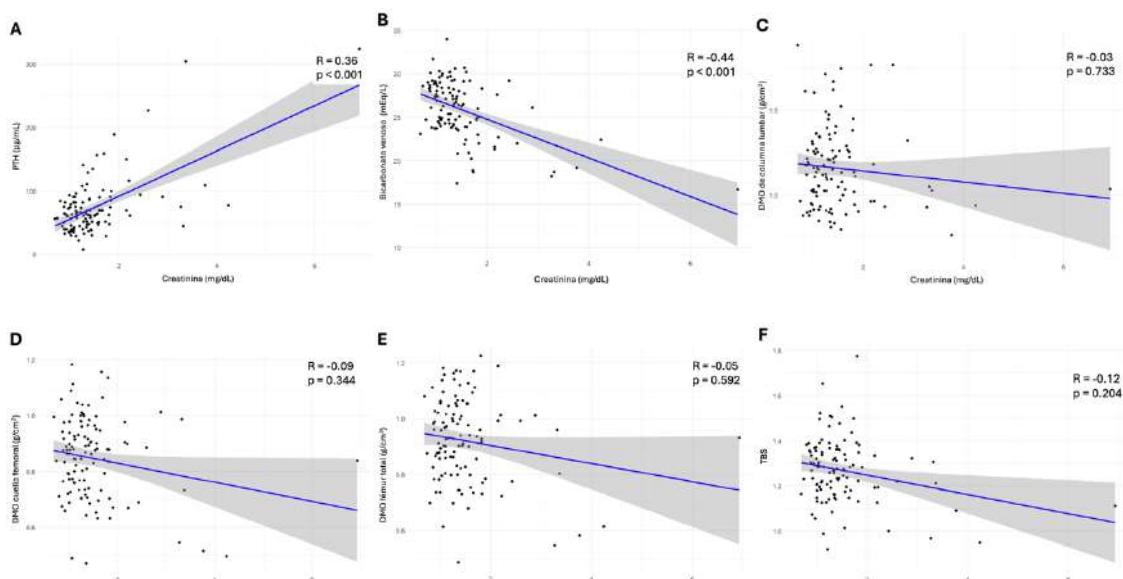
Los valores de hemoglobina se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con la DMO en cuello femoral, fémur total y TBS. No obstante, no se observó una correlación significativa con la DMO en columna lumbar (*Figura 28*).



**Figura 28.** Correlaciones entre valores de hemoglobina y DMO de columna lumbar ( $r=0.10$ ;  $p=0.275$ ) (A), DMO de cuello femoral ( $r=0.2$ ;  $p=0.026$ ) (B), DMO de fémur total ( $r=0.27$ ;  $p<0.001$ ) (C) y TBS ( $r=0.23$ ;  $p=0.015$ ) (D).

### Función renal

Aunque los valores de creatinina destacaron como factor de riesgo en el estudio multivariante de TBS degradado (*Tabla 16*), las cifras de creatinina y eGFR no fueron diferentes entre los diferentes grupos según la estratificación de DMO y TBS (*Tabla 16*).



**Figura 29.** Correlaciones entre valores de creatinina y PTH ( $r=0.36$ ;  $p<0.001$ ) (A), bicarbonato ( $r=-0.44$ ;  $p<0.001$ ) (B), DMO de columna lumbar ( $r=-0.03$ ;  $p=0.733$ ) (C), DMO de cuello femoral ( $r=-0.09$ ;  $p=0.344$ ) (D), DMO de fémur total ( $r=-0.05$ ;  $p=0.592$ ) (E) y TBS ( $r=-0.12$ ;  $p=0.204$ ) (F).

Del mismo modo, aunque las cifras de creatinina tuvieron una correlación significativa con los valores de PTH, no se observaron diferencias en las correlaciones con DMO de columna lumbar, cuello femoral, fémur total o TBS (*Figura 29*).

### 5.2.2.9 Acidosis metabólica y su impacto en la salud ósea

#### Prevalencia de acidosis metabólica en la cohorte B

Se observó AM en 16 de los 112 varones analizados, lo que equivale a una prevalencia total del 14.3% (*Tabla 14*).

#### Diferencias demográficas entre pacientes con y sin acidosis metabólica

Las características de los pacientes con y sin AM se detallan en la *Tabla 17*. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas entre los grupos con y sin AM, salvo por una mayor prevalencia de anemia e IR en los pacientes con AM.

**Tabla 17.** Diferencias en variables demográficas, de laboratorio, radiográficas y en riesgo de fractura entre pacientes con AM y sin acidosis en la cohorte B.

Variables demográficas	No Acidosis Metabólica	Acidosis Metabólica	p
N (%)	96 (85.71%)	16 (14.29%)	
Edad, años	71.5 [64-77]	68 [67-74]	0.674
Tipo de derivación			0.5
Bricker	88 (91.7 %)	16 (100.0 %)	
Neovejiga	8 (8.3 %)	0 (0%)	
Tiempo de seguimiento, meses	36.56 [14.24-85.96]	29.77 [15.39-85.6]	0.944
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28.34 [25.95-31.87]	27 [25.24-31.58]	0.36
Ingesta de calcio de la dieta, mg	650 [500-800]	625 [487.5-725]	0.612
Historia de Fractura ósea previa, n (%)	30 (31.2 %)	3 (18.8 %)	0.472
Antecedente familiar de fractura osteoporótica, n (%)	19 (19.8 %)	4 (25.0 %)	0.886
Fumador activo, n (%)	22 (22.9 %)	6 (37.5 %)	0.212
Terapia con glucocorticoides, n (%)	3 (3.1 %)	0 (0.0 %)	1
Artritis reumatoide, n (%)	0 (0 %)	1 (6.2 %)	0.305
Osteoporosis secundaria, n (%)	4 (4.2 %)	0 (0 %)	0.917
Alcohol >3 U/d, n (%)	9 (9.4 %)	1 (6.2 %)	1
DM, n (%)	24 (25.0 %)	5 (31.2 %)	0.597
Anemia, n (%)	19 (19.8 %)	11 (68.8 %)	<0.001
IR previa a CR, n (%)	11 (11.5 %)	4 (25.0 %)	0.282
IR tras CR, n (%)	45 (46.9 %)	16 (100.0 %)	<0.001
Tratamiento con bicarbonato, n (%)	1 (1.0 %)	3 (18.8 %)	0.005
Tratamiento con vitamina D, n (%)	14 (14.6 %)	1 (6.2 %)	0.61
Fractura vertebral, n (%)	9 (9.4 %)	2 (12.5 %)	1
Fractura ósea tras CR, n (%)	3 (3.1 %)	0 (0 %)	0.773

Variables de laboratorio	No Acidosis Metabólica	Acidosis Metabólica	p
<b>Hemoglobina, g/L</b>	145 [134.75-154.25]	116 [107.75-133]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Albúmina, g/L</b>	45.05 [42.15-47.02]	42.25 [41.38-44.33]	<b>0.029</b>
<b>Proteínas totales, g/L</b>	72 [70-75]	74 [71.5-76]	0.364
<b>Calcio, mg/dL</b>	9.6 [9.4-9.9]	9.4 [9.2-9.6]	<b>0.01</b>
<b>25(OH)D, ng/mL</b>	18.15 [12.6-24.52]	13.4 [10.46-15.85]	<b>0.034</b>
<b>PTH, pg/mL</b>	63 [45.5-82]	72 [58.75-152.25]	<b>0.0489</b>
<b>FA, U/L</b>	81 [62-97.25]	84 [72.25-107.25]	0.401
<b>Cloro, mEq/L</b>	102 [101-103]	106 [104.75-107.5]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Magnesio, mg/dL</b>	2.05 [1.9-2.2]	2 [1.9-2.05]	0.382
<b>Fósforo, mg/dL</b>	3.1 [2.7-3.5]	3.5 [3-3.75]	<b>0.0496</b>
<b>CTX, ng/mL</b>	0.38 [0.24-0.48]	0.64 [0.32-0.84]	<b>0.0048</b>
<b>IGF-1</b>	131 [110-171]	130 [98.5-195.25]	0.775
<b>pH</b>	7.35 [7.31-7.37]	7.3 [7.26-7.34]	<b>0.0023</b>
<b>pCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	51.2 [46.3-55.15]	41.1 [39.1-44.05]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Bicarbonato venoso, mEq/L</b>	27.1 [24.7-28.83]	20.5 [18.7-21.63]	<b>&lt;0.001</b>
<b>EB, mmol/L</b>	0.6 [-0.7-2.22]	-5.45 [-7.92--4.02]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Creatinina, mg/dL</b>	1.25 [1.03-1.44]	2 [1.68-3.28]	<b>&lt;0.001</b>
<b>eGFR, mL/min/m<sup>2</sup></b>	59.5 [47.75-74]	34.5 [17-41.5]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Testosterona, nmol/L</b>	3.61 [2.68-4.51]	2.46 [1.94-3.34]	<b>0.0395</b>
<b>Estradiol</b>	26 [19-33]	28.5 [22.75-33]	0.501
Variables radiológicas	No Acidosis Metabólica	Acidosis Metabólica	p
<b>DMO columna, g/cm<sup>2</sup></b>	1.13 [0.97-1.27]	1.15 [1.03-1.37]	0.399
<b>T-score columna, DE</b>	-0.98 [-2.24-0.16]	-0.8 [-1.82-1.12]	0.413
<b>Z-score columna, DE</b>	-0.68 [-1.77-0.68]	-0.56 [-1.6-2.7]	0.308
<b>DMO cuello femoral, g/cm<sup>2</sup></b>	0.87 [0.73-0.94]	0.89 [0.78-0.96]	0.919
<b>T-score cuello femoral, DE</b>	-1.58 [-2.57--0.84]	-1.31 [-2.24--0.86]	0.971
<b>Z-score cuello femoral, DE</b>	-0.64 [-1-0.17]	-0.01 [-1.27-0.37]	0.83
<b>DMO fémur total, g/cm<sup>2</sup></b>	0.92 [0.8-1.02]	0.95 [0.84-1.03]	0.882
<b>T-score fémur total, DE</b>	-1.27 [-2.2--0.43]	-1.08 [-1.47--0.47]	0.829
<b>Z-score fémur total, DE</b>	-0.36 [-1.1-0.43]	0.03 [-0.78-0.42]	0.65
<b>TBS L1-L4</b>	1.27 [1.18-1.35]	1.26 [1.18-1.35]	0.724
<b>T-score TBS, DE</b>	-1.7 [-2.5--0.9]	-2 [-2.6--1.15]	0.616
<b>Z-score TBS, DE</b>	0 [-0.8-0.9]	0.1 [-1.1-0.5]	0.392
Riesgo de fractura	No Acidosis Metabólica	Acidosis Metabólica	p
<b>FRAX-MOF sin DMO</b>	4 [2.7-6.23]	3.8 [2.7-4.73]	0.705
<b>FRAX-MOF con DMO</b>	5.35 [2.9-7.73]	4.1 [3.18-8.4]	0.987
<b>FRAX-MOF ajustado por TBS</b>	6.1 [3.4-9.5]	5.1 [3.08-9.65]	0.891
<b>FRAX-HIP sin DMO</b>	1.5 [0.67-3]	1.05 [0.78-2.1]	0.612
<b>FRAX-HIP con DMO</b>	1.8 [0.9-4.55]	1.6 [0.88-4.15]	0.97
<b>FRAX-HIP ajustado por TBS</b>	2 [1-5.2]	1.75 [0.98-4.12]	0.761

### **Relación entre acidosis metabólica y parámetros óseos**

Al igual que algunos resultados que observamos en la *cohorte A*, los pacientes de la *cohorte B* con AM obtuvieron significativamente mayores valores de PTH, CTX, creatinina y fósforo, junto a una disminución de los niveles sanguíneos de hemoglobina, albúmina, 25(OH)D, calcio, eFGR y testosterona total (*Tabla 17*).

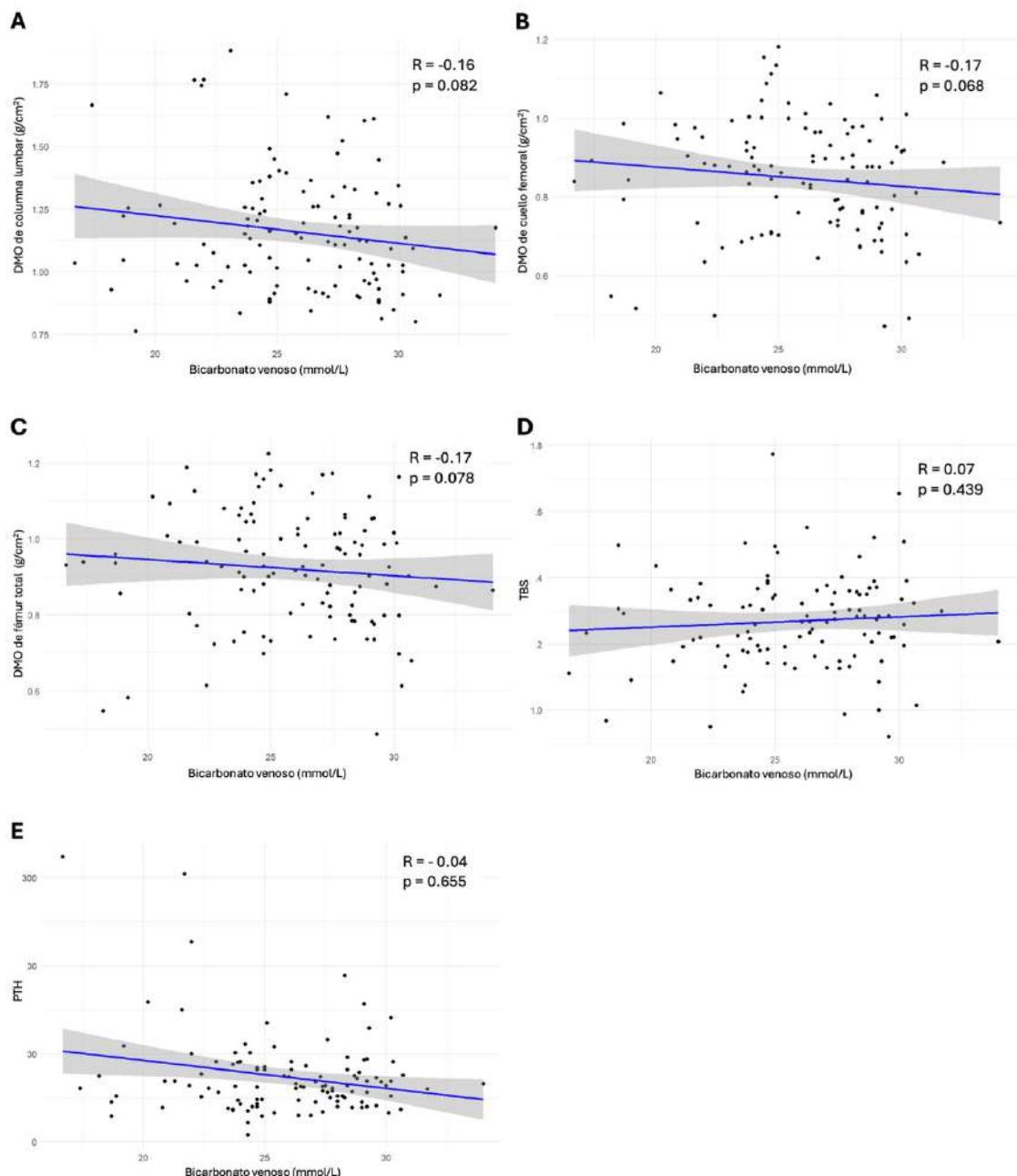
No se observaron diferencias significativas en los valores de DMO, TBS, presencia de fracturas vertebrales, ni en las estimaciones de riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX® entre pacientes con y sin AM. Tampoco se detectaron diferencias relevantes en la prevalencia de osteoporosis (25% en pacientes con AM vs. 33.3% sin acidosis; p=0.791) ni de TBS degradado (43.8% con AM vs. 39.6% sin AM; p=0.898).

Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de AM al comparar los grupos según la DXA (11.1% en pacientes con osteoporosis, 16.3% en aquellos con osteopenia y 14.8% en pacientes con DMO normal; p=0.791) ni tampoco al comparar por TBS (15.6% en pacientes con TBS degradado vs. 13% con TBS parcialmente degradado vs. 14.6% con TBS normal; p=0.962) (*Tabla 14*). Contrariamente a lo esperado, los valores de bicarbonato venoso aumentaron con el deterioro de la DMO, aunque sin alcanzar significación estadística. En cuanto a la microarquitectura, los niveles de bicarbonato no fueron estadísticamente diferentes en las distintas categorías de TBS.

En el análisis de correlación entre los niveles de bicarbonato venoso y distintos marcadores de salud ósea, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas con los valores de DMO en columna lumbar ( $r=-0.16$ ;  $p=0.082$ ), cuello femoral ( $r=-0.17$ ;  $p=0.068$ ), fémur total ( $r=-0.17$ ;  $p=0.078$ ), ni tampoco con el índice de microarquitectura trabecular TBS ( $r=0.07$ ;  $p=0.439$ ). Asimismo, tampoco se evidenció una correlación significativa entre los niveles de bicarbonato y la concentración de PTH ( $r=-0.04$ ;  $p=0.655$ ), en contraste con los hallazgos previamente descritos en la *cohorte A*. Estas observaciones están representadas gráficamente en la *Figura 30*.

### **Papel de la acidosis metabólica como factor de riesgo de osteoporosis o TBS degradado.**

Analizamos el impacto de la AM como posible factor de riesgo de alteraciones óseas realizando un estudio uni y multivariante. La AM no se identificó como un factor de riesgo independiente en el análisis univariante para osteoporosis ( $OR=0.68$ ; IC 95%: 0.17–2.18;  $p=0.578$ ), ni para TBS degradado ( $OR=1.19$ ; IC 95%: 0.39–3.52;  $p=0.788$ ). Tampoco lo fueron los niveles de bicarbonato venoso, tanto en relación con la osteoporosis ( $OR=1.13$ ; IC 95%: 1–1.29;  $p=0.057$ ) como con el TBS degradado ( $OR=0.94$ ; IC 95%: 0.84–1.06;  $p=0.303$ ) (*Tabla 16*).



**Figura 30.** Correlaciones entre valores de bicarbonato venoso y DMO de columna lumbar ( $r=-0.16$ ;  $p=0.082$ ) (A), DMO de cuello femoral ( $r=-0.17$ ;  $p=0.068$ ) (B), DMO de fémur total ( $r=-0.17$ ;  $p=0.078$ ) (C) y TBS ( $r=0.07$ ;  $p=0.439$ ) (D) y PTH ( $r=-0.04$ ;  $p=0.655$ ) (E).

## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**

## 6.1 Consideraciones generales de la salud ósea en pacientes con derivaciones urinarias ileales

En los últimos años, dos estudios poblacionales con más de 55 000 individuos han evidenciado que los pacientes sometidos a CR con DUs presentan un riesgo de fractura por fragilidad entre un 21% y un 48% superior al de la población general [157,158]. Este aumento de riesgo podría explicarse, al menos en parte, por alteraciones en el metabolismo óseo producidos por varios mecanismos fisiopatológicos derivados de la propia DU, que favorecerían la pérdida de masa ósea y un incremento de la fragilidad esquelética. Esta situación adquiere especial relevancia en pacientes de edad avanzada, donde una fractura osteoporótica puede tener un impacto clínico más grave que el propio proceso oncológico subyacente [245]. Por ello, la identificación precoz de pacientes con mayor vulnerabilidad ósea resulta fundamental desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar esta mayor fragilidad esquelética es la pérdida de masa ósea secundaria a los cambios metabólicos provocados por el uso de segmentos intestinales en la reconstrucción urinaria. Esta hipótesis ha sido explorada por diversos autores, entre ellos Pozo et al. [148], quienes realizaron una revisión sobre el impacto de las DUs en la salud ósea. Este estudio analizó el riesgo de fractura, la pérdida de DMO, los cambios histológicos observados en el hueso y las alteraciones bioquímicas en sangre y orina relacionadas con el metabolismo cálcico. A pesar de ciertas limitaciones metodológicas, los autores concluyeron que, aunque los datos sobre DMO eran contradictorios, existía un riesgo incrementado de fractura en esta población. Asimismo, destacaron la necesidad de implementar protocolos específicos de cribado y seguimiento óseo en pacientes con DUs. Sin embargo, el estudio no profundizó en los factores de riesgo subyacentes implicados en el deterioro óseo, ni abordó la heterogeneidad en las formas de presentación ni en los perfiles clínicos de los pacientes afectados.

A partir de esta necesidad no resuelta, desarrollamos nuestra revisión sistemática centrada en las alteraciones óseas en pacientes portadores de DUs (*estudio 2*)[241]. Esta revisión evidenció que casi la mitad de los doce estudios incluidos reportaban valores patológicos de DMO [149,153–156,199]. Además, se constató de forma consistente que los pacientes con DUs presentan una mayor pérdida de DMO que los controles sanos [149,154,156], reforzando la hipótesis de que la DU constituye un factor de riesgo relevante para la pérdida de masa ósea.

Estos hallazgos proporcionan un punto de partida sólido para analizar con mayor profundidad las variables óseas en nuestra propia cohorte, comparándolas con la literatura científica disponible, con el fin de identificar perfiles de riesgo específicos y establecer propuestas concretas de intervención clínica.

## 6.2 Variables de la salud ósea en nuestra población y comparación con la literatura

### 6.2.1 Densidad mineral ósea

En nuestra revisión sistemática sobre salud ósea en pacientes con DUs (*estudio 2*) [241], identificamos únicamente tres estudios previos que evaluaron la prevalencia de osteoporosis en pacientes con DUs mediante DXA [152,154,246]. Todos ellos comparten limitaciones metodológicas significativas, entre las que destacan el reducido tamaño muestral y la ausencia de grupos control formados por individuos sanos, lo que compromete la validez externa de sus hallazgos.

La prevalencia de osteoporosis en nuestra segunda cohorte, de 112 pacientes (*estudio 4*), fue del 32.1%, cifra que se alinea con la reportada por Giannini et al.[154], quienes observaron tasas del 36% en cuello femoral y del 32% en columna lumbar, en una muestra de 25 varones con neovejigas ileales ortotópicas, utilizando como criterio diagnóstico un T-score < -2.5 DE por DXA en dichas localizaciones. No obstante, los autores no especificaron un valor global de osteoporosis en su estudio y la interpretación de sus resultados deben considerarse con cautela debido al escaso número de participantes. En contraste, otros dos estudios, también con muestras igualmente pequeñas, no reportaron ningún caso de osteoporosis ni osteopenia en pacientes con DUs, lo que refleja una considerable heterogeneidad entre la literatura disponible [152,246]. Esta disparidad de resultados evidencia la necesidad de estudios más sólidos y homogéneos que estandaricen la evaluación de la salud ósea en este grupo de pacientes.

Aunque nuestro estudio no incluyó un grupo control de varones sanos, las comparaciones indirectas con cohortes poblacionales previamente publicadas refuerzan la relevancia clínica de nuestros resultados. En este sentido, la prevalencia de osteoporosis observada en nuestra muestra (32.1%) es claramente superior a la descrita en la población general masculina española, que se sitúa en torno al 13% [94]. Asimismo, también supera las cifras reportadas por la cohorte ESOSVAL, una población de 5 725 hombres mayores de 50 años (donde el 5.2% realizaron una DXA), observando una prevalencia de osteoporosis del 14.9% en el conjunto de la población analizada y del 27% en mayores de 75 años [247]. De forma aún más llamativa, nuestra cohorte casi triplica la prevalencia encontrada en una muestra de varones sanos de Mallorca con características demográficas similares a la nuestra [95].

La cifra de prevalencia de osteoporosis en nuestra cohorte también resulta equiparable a la observada en otros escenarios oncológicos de alto riesgo, como el del cáncer de próstata. En el estudio de Morote et al.[165], reportaron una prevalencia del 35.4% de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata antes de iniciar terapia hormonal, tratamiento ampliamente conocido por su impacto negativo sobre el metabolismo óseo. Esta coincidencia sugiere que los pacientes sometidos a CR con DU podrían presentar un grado de fragilidad ósea comparable al de los pacientes con cáncer de próstata.

### 6.2.2 Microarquitectura trabecular ósea.

El TBS ha surgido como una herramienta complementaria de gran utilidad para evaluar de forma indirecta la microarquitectura trabecular ósea, proporcionando información adicional sobre la calidad del hueso que no se detecta mediante la DMO evaluada por la DXA. Numerosos estudios han demostrado que el TBS se asocia de forma independiente

con el riesgo de fracturas por fragilidad, incluso en pacientes que no cumplen los criterios de osteoporosis por DXA [248,249].

En nuestro análisis, una proporción considerable de pacientes presentó alteraciones en la microestructura trabecular, reflejadas por valores bajos de TBS, especialmente entre aquellos con DMO reducida. En concreto, solo el 36.6% de los participantes mostró valores normales de TBS, mientras que el 40.2% tuvo el TBS degradado y el 20.5% parcialmente degradado.

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio que evalúe específicamente el TBS en pacientes con DUs, lo que impide establecer comparaciones directas con otras series similares. No obstante, si comparamos nuestros resultados con los de la cohorte CAMARGO [166], que incluía más de 1 000 varones españoles mayores de 50 años que presentaban un TBS medio de 1.345, observamos que nuestros pacientes presentaron valores claramente inferiores (media de TBS: 1.269).

Estos hallazgos refuerzan el papel del TBS como herramienta útil para detectar fragilidad esquelética subclínica, no evidenciada mediante DXA y justifican su incorporación en la evaluación rutinaria de pacientes con riesgo óseo elevado.

### **6.2.3 Relación entre Densidad mineral ósea y Trabecular Bone Score**

Aunque la DMO y el TBS evalúan aspectos distintos de la salud ósea, en nuestro estudio se observaron correlaciones de magnitud modesta a moderada entre el TBS de columna lumbar y la DMO de cualquiera de las tres regiones anatómicas analizadas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total). Esta asociación indica una tendencia generalizada, según la cual a menores valores de TBS suelen corresponder valores más bajos de DMO, reflejando un deterioro simultáneo tanto de la masa como de la microestructura ósea.

Sin embargo, esta relación no se cumple de forma universal en todos los pacientes. De hecho, el 46.1% de los individuos con DMO normal presentaron signos de deterioro en la microarquitectura ósea, con valores de TBS degradado en el 34.6% y parcialmente degradado en el 11.5% de los casos. Este hallazgo pone en evidencia las limitaciones de la DMO como único marcador diagnóstico y resalta el valor del TBS como herramienta complementaria, permitiendo identificar fragilidad esquelética subclínica que puede pasar desapercibida en individuos con DMO aparentemente conservada, mejorando así la capacidad de detección de pacientes en riesgo de fractura [250].

### **6.2.4 Fracturas vertebrales**

La prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas identificada en nuestra cohorte fue del 9.8%, una cifra claramente inferior a la reportada en uno de los estudios que ha abordado específicamente esta cuestión en pacientes con DUs. En concreto, Campanello et al.[151] describieron una prevalencia del 12.5% en pacientes portadores de neovejigas y del 25% en aquellos con conducto ileal, sin observarse fracturas vertebrales en las mujeres incluidas en su análisis. Por contra, se sitúa en el rango observado por Richard et al.[158] en pacientes portadores de DUs por tumor vesical (4.6%-28%). Asimismo, nuestros resultados se sitúan por debajo de los de la cohorte CAMARGO, que comunicó una prevalencia del 21.3% en varones españoles mayores de 50 años, de las cuales solo el 8.3% eran moderadas o severas [94]. La menor frecuencia de fracturas en nuestra muestra podría justificarse por diferencias metodológicas al emplear un criterio diferente en la interpretación de las fracturas leves.

## **6.2.5 Estimación del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®**

La herramienta FRAX® fue desarrollada para estimar la probabilidad a 10 años de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera [140]. Aunque la DMO es un predictor bien establecido del riesgo de fractura, FRAX® podría mejorar la estimación al incorporar además de la variable de la DMO de cuello femoral, las variables clínicas adicionales [251]. En nuestros pacientes, una DMO baja se asoció significativamente con un mayor riesgo de fractura según FRAX®, incluso cuando su cálculo no estaba ajustado por DMO o TBS. Este hallazgo concuerda con estudios previos que demuestran que una baja DMO es un predictor independiente de fracturas por fragilidad [119,252]. Sin embargo, estas diferencias no se observaron en las puntuaciones de FRAX® (sin ajustar por DMO) entre los pacientes con TBS degradado y aquellos con TBS normal o parcialmente degradado.

Los valores medios de FRAX® (sin ajuste por DMO) observados en nuestro estudio fueron sensiblemente superiores a los reportados en la población general masculina del estudio ESOSVAL [247]. Concretamente, en nuestra cohorte, el riesgo medio estimado a 10 años de fractura osteoporótica mayor fue del 3.9% y el de fractura de cadera del 1.35%, frente al 2.8% y 1.1%, respectivamente, descritos en ESOSVAL. Esta diferencia pone de manifiesto que los pacientes sometidos a CR y DUs presentan un riesgo de fractura más elevado que la población masculina general, incluso sin considerar la DMO.

La integración progresiva de parámetros como la DMO y el TBS en la estimación de FRAX® ha demostrado mejorar la capacidad discriminativa del modelo, lo que respalda su uso combinado para una evaluación óptima del riesgo de fractura y la toma de decisiones clínicas. De hecho, el añadir el TBS al algoritmo de FRAX® puede facilitar la detección de pacientes con riesgo elevado de fractura que no alcanzan los umbrales clásicos de osteoporosis por DXA, pero que sí lo hacen al considerar el deterioro estructural óseo [251].

A pesar de la creciente evidencia sobre el aumento del riesgo de fractura en pacientes con DUs, el uso de FRAX® en este contexto no ha sido evaluado formalmente, a diferencia de otros escenarios oncológicos como el del cáncer de próstata, donde se recomienda la evaluación rutinaria del riesgo de fractura antes de iniciar terapia de privación androgénica [82,253].

## **6.3 Implicaciones de la acidosis metabólica en la salud ósea**

La AM ha sido identificada como uno de los factores de riesgo principales tanto para el desarrollo de osteoporosis como para la aparición de fracturas óseas en pacientes con DUs [157,158,171]. Esta alteración metabólica se produce por la absorción a nivel de la DU de amonio y cloro procedentes de la orina y la consiguiente secreción urinaria de bicarbonato, promoviendo la movilización de calcio y fosfato desde el hueso como mecanismo compensatorio para amortiguar el exceso de protones, a través de un aumento de la actividad osteoclástica y de una inhibición de la osteoformación [194].

### **6.3.1 Problemática en el diagnóstico de la acidosis metabólica**

Uno de los principales problemas identificados en nuestra revisión sistemática sobre AM (*estudio 1*) [240] es la ausencia de una definición diagnóstica claramente establecida. Se registraron hasta catorce criterios distintos entre los estudios analizados, con notable variabilidad tanto en los parámetros analíticos como en la vía de determinación (arterial vs. venosa). Esta heterogeneidad dificulta la comparación entre trabajos, complica la estimación real de su prevalencia y limita su aplicabilidad clínica. Todo ello refuerza la necesidad de consensuar definiciones diagnósticas claras y criterios terapéuticos unificados. En este contexto, las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) parecen ofrecer una referencia válida, proponiendo cifras de bicarbonato venoso inferiores o iguales a 22 mEq/L para el diagnóstico e indicando como objetivo mantener niveles por encima de este umbral durante el tratamiento [187].

### **6.3.2 Prevalencia de acidosis metabólica**

En la primera cohorte (*cohorte A*) de pacientes de nuestra investigación para analizar la prevalencia de AM en pacientes con DUs (*estudio 3*) [244], donde analizamos un total de 133 pacientes (124 DUs tipo Bricker y 9 neovejigas ileales) con un tiempo medio de seguimiento de 55.24 meses, se identificaron 16 casos con AM (definidas por los criterios KDIGO [174]), lo que equivale a una prevalencia del 12%. Esta cifra de AM se encuentra dentro del rango descrito en la literatura observado a partir de los dos años de la cirugía, situándose entre el 7.8% y 9% en DU heterotópicas [179,226] y entre el 1.38% y 53% en neovejigas [183,199,234] [174,191,227,232,235]. En nuestra serie no se detectó ningún caso de AM en los pacientes con neovejigas, que podría explicarse, al menos en parte, por el reducido número de casos con este tipo de DU incluidos en la muestra.

### **6.3.3 Factores de riesgo de acidosis metabólica**

La AM es más frecuente en DUs que emplean segmentos ileales largos, como ocurre en las neovejigas, especialmente en fases tempranas del postoperatorio y en pacientes con deterioro de la función renal [240]. Diversas publicaciones coinciden en señalar que la IR es el principal factor de riesgo para el desarrollo de AM durante el primer mes [173–175] y el primer año tras la cirugía [175].

Los pacientes con IR presentan una capacidad disminuida para excretar el exceso de ácido generado por la reabsorción de amonio en la mucosa intestinal del segmento ileal, lo que favorece la aparición de AM. Este mecanismo compensador del equilibrio ácido-base es especialmente relevante en las primeras etapas tras la intervención, donde se observa una mayor prevalencia de AM [240]. No obstante, en nuestra muestra, la presencia de IR previa a la CR (15.8% en el total de pacientes) no se asoció con un mayor riesgo de AM a largo plazo y tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de IR prequirúrgica entre los pacientes con y sin AM.

En etapas más avanzadas, posteriores al primer año postoperatorio, cobran mayor relevancia factores como la edad avanzada o la presencia de DM [174]. En nuestra primera cohorte de pacientes (*estudio 3*), a pesar de que la mediana de edad de nuestros pacientes superaba los setenta años y el 22.5% eran diabéticos, ninguno de estos factores resultó decisivo en el estudio univariante. El único factor que se asoció de forma independiente al desarrollo de AM en el análisis multivariante fue la función renal, valorado por el eFGR.

### **6.3.4 Relación entre la acidosis metabólica y el hueso**

Los pacientes con AM presentaron una mayor prevalencia de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario de forma estadísticamente significativa. Aunque en la primera cohorte analizada (*estudio 3*) se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de bicarbonato y la PTH [244], dicha asociación no se reprodujo en el *estudio 4*, en el que se evaluó una cohorte de 112 varones con DU ileales. En este segundo análisis, la correlación entre bicarbonato venoso y PTH no alcanzó significación estadística.

Si bien los pacientes con AM presentaron mayores niveles de PTH y un aumento en la resorción ósea (reflejado por valores elevados de CTX), no mostraron una mayor prevalencia de osteoporosis, TBS degradado ni fracturas vertebrales en comparación con los pacientes sin acidosis. Asimismo, ni la presencia de AM ni los niveles de bicarbonato venoso se identificaron como factores de riesgo independientes para la presencia de baja DMO o el deterioro de la microarquitectura trabecular. Esta ausencia de asociaciones significativas contrasta con los hallazgos de nuestra revisión sistemática sobre salud ósea en DUs (*estudio 2*) [241], en la que varios estudios reportaron correlaciones consistentes entre la AM y alteraciones en la DMO o en marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. A pesar de la limitación del bajo número de casos con AM en nuestra cohorte, nuestros hallazgos nos hacen cuestionar el papel de la AM como principal factor implicado en el deterioro óseo en este tipo de pacientes y apuntar a una etiología multifactorial que merece ser explorada con mayor profundidad.

### **6.3.5 Relación entre acidosis metabólica y otros parámetros de laboratorio**

La AM tiene impacto a nivel de diferentes perfiles metabólicos, que fueron analizados en nuestro tercer estudio [244].

#### ***Alteraciones a nivel hematológico***

En el grupo con AM observamos niveles reducidos de hemoglobina y transferrina, junto con valores elevados de ferritina y una mayor prevalencia de anemia con cifras cercanas al 69%. La anemia normocítica-normocrómica es una complicación habitual en pacientes con IR, lo que justificaría su alta frecuencia en esta población. Además, se identificó una correlación directa entre los niveles de bicarbonato y hemoglobina. Esta relación ha sido también descrita por otros autores, lo que subraya el papel de la AM como factor agravante en el desarrollo de anemia en el contexto de IR [190]. Entre los mecanismos implicados se incluyen la reducción en la producción de eritropoyetina, así como el déficit de hierro, folato o vitamina B12 [254]. Aunque el déficit de esta última es infrecuente, se recomienda realizar controles anuales, ya que se han descrito casos tras largos períodos de evolución [255].

#### ***Alteraciones a nivel lipídico***

Los pacientes con AM de nuestra cohorte mostraron valores más bajos de colesterol total y HDL, sin objetivar diferencias significativas en los valores de LDL ni triglicéridos. Mills y Studer describieron que los pacientes sometidos a CR pueden llegar a manifestar un perfil de lípidos en sangre característico debido especialmente a la IR [58]. Estos pacientes presentaban hipertrigliceridemia y menores niveles séricos de colesterol total, LDL y HDL, especialmente en aquellos con cifras más bajas de eGFR (<30

mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Estas condiciones pueden empeorar en pacientes diabéticos y tener impacto en la aparición de eventos cardiovasculares futuros.

#### ***Alteraciones a nivel anabólico***

La AM favorece un entorno catabólico que se traduce en una menor síntesis de albúmina y en una progresiva pérdida de masa muscular, lo que contribuye al desarrollo de sarcopenia [196,256]. En nuestro estudio, los pacientes con AM presentaron niveles significativamente reducidos de albúmina, aunque sin alteraciones relevantes en los valores de proteínas totales. No obstante, no se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de bicarbonato y los valores de albúmina o proteínas totales, lo que sugiere que el impacto de la AM sobre el estado proteico podría depender de otros factores concomitantes, como el estado físico/nutricional o la presencia de mecanismos que favorecen la inflamación crónica.

### **6.4 Otros factores de riesgo de deterioro de la salud ósea**

Los pacientes con cáncer vesical presentan con frecuencia múltiples factores de riesgo que podrían comprometer la salud ósea [241]. Si bien alguno de ellos ya está contemplado en la herramienta FRAX®, otros factores potencialmente relevantes en este contexto siguen sin estar bien definidos ni suficientemente estudiados.

#### **6.4.1 Edad**

El envejecimiento es uno de los principales factores que contribuyen a la pérdida progresiva de masa ósea [82]. La CR se realiza predominantemente en adultos mayores, grupo ya vulnerable a la osteopenia y a las fracturas. Estudios previos demostraron un impacto significativo de la edad en la salud ósea en pacientes con DUs [150,154,199], observándose un aumento notable del riesgo de fractura en pacientes mayores de 75 años [157,158]. Además, la fragilidad relacionada con la edad en pacientes oncológicos puede favorecer el desarrollo de sarcopenia, caídas y fracturas, contribuyendo así a una mayor mortalidad [257]. En nuestro *estudio 4*, en el que la mediana de edad fue de 71 años, encontramos que la edad se correlacionaba significativamente con la DMO en cuello femoral y cadera total, pero no con la DMO lumbar. Esto podría explicarse, al menos parcialmente, por la presencia de cambios degenerativos en la columna lumbar de los pacientes de mayor edad, que pueden alterar las mediciones de DMO en dicha localización. Por otro lado, encontramos una correlación débil entre la edad y el TBS medido en columna lumbar, parámetro que no se ve alterado por cambios degenerativos. Finalmente, la edad avanzada emergió en nuestro estudio como un factor de riesgo independiente para la osteoporosis en el análisis multivariante, pero no para TBS degradado.

#### **6.4.2 Índice de masa corporal**

El IMC se ha descrito como un factor protector de la salud ósea. Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura de la asociación del IMC con la DMO en pacientes con DUs. Poulsen et al. [150] encontraron una correlación lineal significativa entre peso, talla y DMO corporal total en pacientes con neovejigas y controles sanos. En nuestro estudio, el IMC mostró correlaciones significativas tanto con la DMO como con el TBS, surgiendo como un factor protector independiente frente a la osteoporosis y microarquitectura degradada. Estos resultados difieren de los reportados por Schousboe et al.[258], quienes evidenciaron una relación inversa entre IMC y TBS en un gran grupo de varones mayores.

#### **6.4.3 Antecedente de fractura por fragilidad**

Haber sufrido una fractura previa por fragilidad constituye un predictor bien establecido del riesgo futuro de fracturas, como ha demostrado un metaanálisis de gran tamaño, que fundamenta su inclusión como variable clave en el algoritmo FRAX® [259]. En nuestro estudio, el haber presentado una fractura previa fue un factor de riesgo independiente para TBS degradado, aunque no lo fue para osteoporosis, destacando su importancia en la identificación de pacientes con fragilidad esquelética más allá de lo que lo puede hacer la DMO. En un análisis poblacional del NHANES, varones caucásicos mayores con fracturas previas mostraron valores de TBS significativamente más bajos, incluso tras ajustar por edad, IMC y DMO [260]. Asimismo, una revisión sistemática concluyó que el TBS se asociaba de manera independiente tanto con fracturas previas como incidentes, reforzando su valor clínico más allá de la evaluación basada únicamente en DMO [261].

#### **6.4.4 Enfermedad renal crónica**

Es bien conocido que la enfermedad renal crónica se asocia a un deterioro tanto de la DMO como del TBS, así como con un incremento del riesgo de fractura [262]. A pesar de que los pocos de los estudios analizados en nuestra revisión sobre salud ósea (*estudio 2*) [241] incluyeron pacientes con IR [64,152,159] observamos correlaciones entre el eFGR y diversos parámetros óseos [159,195]. Aun así, la exclusión de pacientes con IR en muchos de los estudios pudo subestimar el riesgo real de osteoporosis. Gupta et al.[157] demostraron que presentar IR crónica se asocia con un mayor riesgo de fractura en pacientes con tumor vesical, aunque los datos obtenidos en pacientes sometidos a CR rebaten estos resultados [158]. En pacientes sometidos a CR, si la DU tenía un vaciado correcto y no presentaban AM, y que además mantenían una función renal normal, no demostraron alteraciones histomorfométricas en las biopsias óseas [64] ni tampoco una mayor incidencia de osteoporosis u osteopenia [152], por lo que la presencia de IR debería considerarse como un criterio de riesgo de fractura añadido para tener en cuenta.

Aunque la IR es un factor de riesgo conocido de osteoporosis y se asocia al desarrollo de AM y a la deficiencia de vitamina D, tuvo un impacto modesto sobre la DMO en nuestro *estudio 4*. No obstante, los niveles de creatinina sérica sí que se asociaron significativamente con un TBS degradado. De igual modo, a pesar de la evidencia robusta que vincula la DM con alteraciones en la calidad ósea [263], no observamos una asociación significativa con la DMO o el TBS.

#### **6.4.5 Valores de hemoglobina**

Los niveles bajos de hemoglobina se han relacionado con menores valores de DMO y un mayor riesgo de fracturas [264]. Además de sus implicaciones esqueléticas, también se han asociado a peores resultados oncológicos tras la CR [265]. Aunque no identificamos la hemoglobina como un factor de riesgo independiente para osteoporosis o TBS degradado, sí se correlacionó de manera significativa con la DMO en cuello femoral, cadera total y TBS, pero no con la DMO en columna lumbar. Esto refuerza el potencial valor de la hemoglobina como marcador indirecto accesible de fragilidad esquelética en este contexto clínico.

#### **6.4.6 Alteraciones de los niveles de 25-hidroxivitamina D, Hormona paratiroidea y otros parámetros hormonales**

Los desequilibrios hormonales y moleculares pueden contribuir al deterioro de la DMO y la calidad ósea. El déficit de vitamina D es frecuente en pacientes sometidos a CR [244], especialmente cuando existe IR crónica y/o AM asociadas [153,154,206]. Aunque la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D <20 ng/mL) se observó en menos del 15% de los artículos analizados en nuestra revisión sobre salud ósea en DUs (*estudio 2*) [241], la gran mayoría de los pacientes presentaron niveles entre 20-30ng/mL (cifras compatibles con insuficiencia de vitamina D) [64,151,152]. Está descrito en la literatura que valores de insuficiencia podrían producir un aumento secundario de la PTH sérica [244], con el consiguiente incremento de la actividad osteoclástica. No obstante, pocos estudios describieron elevaciones de PTH, por lo que es posible que su papel no sea tan relevante en estos pacientes [151,152,195].

Aunque la deficiencia de vitamina D fue muy prevalente entre los participantes de nuestro estudio, los niveles séricos no mostraron un impacto clínicamente significativo en su salud ósea. Del mismo modo, el hiperparatiroidismo secundario no tuvo tampoco un efecto negativo sustancial, lo cual concuerda con los hallazgos previos de otros estudios [241]. En este sentido, tampoco observamos en nuestra cohorte diferencias significativas en los valores de 25(OH)D y PTH entre las diferentes categorías de DMO y TBS.

Otros reguladores clave de la fisiología ósea, como la testosterona, el estradiol y el factor de crecimiento similar a la IGF-1, tampoco demostraron en nuestros pacientes una influencia determinante sobre los parámetros óseos. Estos resultados sugieren que la influencia directa de estos factores bioquímicos puede ser limitada en pacientes con DUs, lo que implica la intervención de mecanismos multifactoriales o alternativos que merecen ser investigados más a fondo.

#### **6.4.7 Sexo femenino**

El sexo femenino está asociado a un mayor riesgo de fractura tanto en pacientes con cáncer de vejiga [157] como en aquellos sometidos a DUs [158]. No obstante, este factor ha sido escasamente abordado en la literatura [241]. En mujeres cistectomizadas, el declive hormonal producido en la menopausia produce un aumento de la resorción ósea y podría verse agravado por la cirugía [151]. Tradicionalmente, la CR en mujeres incluía la exéresis de ovarios, la cara anterior de la vagina y la uretra. La ooforectomía, en este contexto, puede avanzar el inicio de la menopausia y, por tanto, aumentar el riesgo perdida ósea y de osteoporosis, especialmente en mujeres ya postmenopáusicas [266,267]. Ante esta problemática, en los últimos años se han desarrollado técnicas de preservación de órganos pélvicos con el objetivo de conservar el estado hormonal y mejorar los resultados funcionales y de calidad de vida. Esta opción ha demostrado ser oncológicamente segura en pacientes seleccionadas y podrían desempeñar un papel relevante en la protección de la salud ósea [268,269].

En nuestra primera cohorte (*estudio 3*) [244], ninguna de las quince mujeres evaluadas presentó AM. Por otro lado, en el estudio sobre salud ósea (*estudio 4*), se excluyeron pacientes del sexo femenino debido a su escasa representación en nuestra cohorte, con el fin de evitar el posible sesgo derivado del efecto de la menopausia sobre el metabolismo óseo. Además, una proporción considerable de estas pacientes ya se encontraba en tratamiento con fármacos antirresortivos, lo cual suponía un criterio de exclusión en nuestro protocolo. Estas circunstancias impidieron analizar adecuadamente el papel del

sexo femenino como posible factor modulador de la salud ósea en nuestra cohorte *B*, representando una limitación de nuestra investigación.

#### 6.4.8 Tipo de derivación urinaria

En nuestra revisión sobre salud ósea [241], se observó que los pacientes con DUs presentaban una mayor pérdida de la DMO en comparación con individuos sanos [149,154,156]. Sin embargo, las diferencias fueron mínimas al comparar entre distintos tipos de DU entre sí [64,151,153]. Algunos autores han sugerido que el uso de segmentos intestinales de menor longitud para la DU podría generar una menor alteración en el metabolismo óseo [152], así como una menor incidencia de AM [240], debido a una menor superficie de absorción de amonio y otros iones.

Durante los dos primeros años postoperatorios, se produce una disminución progresiva en la capacidad absorbiva del segmento intestinal de la DU, atribuida a la atrofia de las microvellosidades intestinales [240]. Este fenómeno podría explicar por qué no se observa una pérdida acelerada de la DMO a los dos o tres años de la cirugía en estudios prospectivos [150,195]. No obstante, dichas investigaciones presentaban limitaciones importantes como la ausencia de información sobre la tasa de AM y la inclusión de pocos pacientes y de edad joven, lo que dificulta extraer conclusiones sólidas.

En nuestra propia cohorte (*estudio 4*), no se identificaron diferencias significativas en la salud ósea en función del tipo de DU. Sin embargo, es importante considerar que el número de pacientes con neovejigas ileales fue reducido, lo que podría haber limitado la capacidad estadística para detectar posibles asociaciones.

### 6.5 Implicaciones clínicas de nuestra investigación

Los hallazgos de este trabajo subrayan la *necesidad de implementar un cribado sistemático de salud ósea* en pacientes sometidos a CR con DU ileal, dado el riesgo aumentado de fragilidad esquelética en esta población. En este sentido, se propone un *enfoque diagnóstico integral* que combine la DMO mediante DXA, la evaluación de la microarquitectura trabecular con TBS, la evaluación de fracturas vertebrales por morfometría (VFA) o radiografía simple y la estimación del riesgo de fractura a 10 años mediante el algoritmo FRAX®. Todas estas pruebas son accesibles, reproducibles y aplicables en la práctica clínica habitual, lo que facilitaría su incorporación en el seguimiento de estos pacientes.

*Este abordaje combinado permite una estratificación más precisa del riesgo*, incluso en pacientes sin criterios de osteoporosis por DXA, facilitando la toma de decisiones terapéuticas más adaptadas al perfil clínico de cada paciente. En casos de alto riesgo de fractura se debería *valorar el inicio de tratamiento antirresortivo* y la suplementación con calcio y vitamina D cuando exista un déficit documentado.

Del mismo modo, resulta fundamental incorporar al seguimiento clínico la *evaluación y tratamiento de la AM*, una complicación existente también *a medio-largo plazo* en este tipo de pacientes. En este sentido, nuestra investigación ha evidenciado su repercusión sobre diversos parámetros bioquímicos y perfiles metabólicos, especialmente en aquellos con función renal disminuida, lo que justifica la inclusión de controles analíticos periódicos, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

No obstante, la gran *heterogeneidad* observada en los criterios diagnósticos de AM refuerza la necesidad urgente de avanzar hacia una *definición consensuada, delimitar umbrales de intervención terapéutica y establecer protocolos* clínicos estandarizados de seguimiento, que permitan mejorar su detección precoz y reducir su impacto en otros procesos metabólicos.

La ausencia de correlación entre AM y parámetros de evaluación de la salud ósea en nuestro estudio podría deberse a limitaciones metodológicas por lo que son necesarios *estudios longitudinales con mayor tamaño muestral y criterios diagnósticos estandarizados* que permitan esclarecer el verdadero papel de la AM en el deterioro óseo de los pacientes con DUs.

En conjunto, esta tesis contribuye a llenar un vacío importante en el conocimiento sobre la salud ósea de pacientes sometidos a CR con DUs. A través de una evaluación integral, se ha puesto en evidencia una alta prevalencia de alteraciones estructurales y metabólicas no siempre detectadas con las herramientas diagnósticas convencionales. Nuestros hallazgos abren la puerta a nuevas estrategias de cribado y seguimiento, al tiempo que evidencian la necesidad de estudios más amplios y estandarizados que permitan optimizar el abordaje de esta complicación clínica muy relevante pero aún infravalorada en la actualidad.

## **6.6 Limitaciones de la investigación**

Los estudios realizados para esta investigación no están exentos de limitaciones. A continuación, enumeramos las limitaciones encontradas en cada uno de ellos.

### **6.6.1 Limitaciones del estudio 1**

#### **(Revisión sistemática de la acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias tras cistectomía radical) [240]**

Primero, la gran mayoría de los estudios analizados fueron retrospectivos, con diferentes tiempos de seguimiento y con pocos pacientes. Aproximadamente la mitad de las publicaciones recogieron datos de más de cien pacientes [60,172–174,176,183,231–234,236,237,239] y solo tres tienen más de quinientos [176,231,233]. Además, los pocos análisis prospectivos revisados también analizaron un número pequeño de casos y/o la AM no fue el objetivo primario analizado [227,230,235,237]. Segundo, evidenciamos que existe una gran heterogeneidad en los criterios diagnósticos de AM, lo que representa un sesgo en la obtención e interpretación de los datos de prevalencia. Además, la calidad y la variedad de las publicaciones imposibilitó realizar un metaanálisis con seguridad. Tercero, pocos estudios realizaron un estudio multivariante analizando los posibles factores de riesgo de AM, centrándose la gran mayoría en valorar la función renal como causa principal [173–175]. Por último, la mortalidad de los pacientes sometidos a CR por causa oncológica limitó la realización de estudios con largos períodos de seguimiento por el sesgo de supervivencia.

### **6.6.2 Limitaciones del estudio 2**

#### **(Revisión sistemática de la salud ósea en pacientes con derivaciones urinarias ileales tras cistectomía radical) [241]**

Primero, la heterogeneidad de las publicaciones analizadas puede resultar un sesgo a la hora de interpretar ciertos resultados. Los estudios incluyeron a un número reducido de pacientes y pocos de ellos utilizaron grupos control o la T-score para valorar la DMO. También se excluyeron a mujeres o pacientes con IR, infraponderando la población real de personas portadoras de DUs. Segundo, se han subestimado ciertos factores de riesgo y el análisis se ha basado en correlaciones de diferentes parámetros sin realizar una regresión logística. Tercero, se desconoce el estado óseo previo la CR en la gran mayoría de casos. Cuarto, existen divergencias en los criterios diagnósticos de la AM, dificultando la comparación de resultados. Por último, ninguno de los estudios mencionó si se produjeron fracturas óseas durante el seguimiento.

### **6.6.3 Limitaciones del estudio 3**

**(Estudio observacional de la cohorte A sobre acidosis metabólica en pacientes con derivaciones urinarias ileales tras cistectomía radical) [244]**

Primero, es un estudio realizado en un único centro con un número pequeño de pacientes, incluyendo un número reducido especialmente de neovejigas y de mujeres, condicionando la representabilidad y el análisis de los datos. Segundo, debido a la naturaleza transversal del estudio, el análisis engloba un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes tiempos de seguimiento, lo que nos impide establecer en qué momento se inició la AM o la IR y la duración de estas alteraciones hasta el momento en el que se realizó el análisis. Tercero, la falta de un criterio homogéneo universal para el diagnóstico de la AM pudo comportar errores al comparar los resultados con otros estudios publicados en la literatura. Por último, los pocos casos de AM diagnosticados podrían afectar a la veracidad de los resultados finales.

### **6.6.4 Limitaciones del estudio 4**

**(Estudio observacional de la cohorte B sobre salud ósea en pacientes sometidos a cistectomía radical con derivación urinaria ileal)**

Primero, el diseño transversal impide establecer relaciones temporales o de causalidad. Segundo, la ausencia de un grupo control limita la comparación directa con individuos sanos sin DU. Tercero, el hecho de incluir únicamente varones impide extrapolar los hallazgos a mujeres con DU. Cuarto, el uso de los umbrales del FRAX® calibrados para la población española puede no reflejar de manera precisa el riesgo de fractura en otras regiones geográficas. Finalmente, al igual que en los estudios previos, no se pueden descartar los posibles sesgos de supervivencia, ya que es posible que los pacientes con tumores más agresivos o comorbilidades severas estuvieran infrarrepresentados en la muestra al haber fallecido durante el seguimiento postoperatorio.

## 6.7 Fortalezas de la investigación

A pesar de las limitaciones mencionadas, nuestra investigación presenta varias fortalezas destacables que refuerzan su validez científica y su aportación al conocimiento de este ámbito.

En primer lugar, este trabajo incorpora dos revisiones sistemáticas (*estudios 1 y 2*) [240,241] desarrolladas con una metodología rigurosa, siguiendo el protocolo PRISMA [222] y respondiendo claramente a las preguntas clínicas PICO [223]. Ambas revisiones constituyen las primeras publicaciones sistemáticas centradas de forma específica en la AM y en las alteraciones óseas en pacientes con DUs e incorporan estudios recientes que permiten establecer un marco comparativo robusto. Este abordaje contribuye a contextualizar adecuadamente los resultados del estudio original y a delimitar los factores de riesgo y consecuencias clínicas de dichas alteraciones. Al mismo tiempo, evidencian importantes limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad en los criterios diagnósticos, lo que refuerza la necesidad de investigaciones que aborden estos conceptos.

En segundo lugar, el *estudio 3* [244] aporta un análisis detallado sobre la prevalencia de AM, utilizando criterios bioquímicos bien definidos y una muestra de tamaño adecuado. Se identificaron factores de riesgo asociados a la AM y su posible relación con otros perfiles metabólicos, incluyendo parámetros óseos y hormonales. La consideración de variables de confusión y el control de sesgos metodológicos aumentan la solidez de sus conclusiones y abren nuevas líneas de investigación orientadas a comprender el papel multifactorial de la AM.

Por último, nuestro *estudio 4* aporta información novedosa al evaluar de forma integral la salud ósea en pacientes sometidos a CR con DU ileal, mediante el uso combinado de tres herramientas diagnósticas complementarias y validadas: la DXA para la valoración de la DMO, el TBS para el análisis de la microarquitectura trabecular y la herramienta FRAX® para la estimación del riesgo de fractura a 10 años. Hasta donde sabemos, este es el estudio más amplio de la literatura al evaluar de manera simultánea estos tres parámetros, junto con la prevalencia de fracturas vertebrales, en esta población específica, siendo además el que cuenta con la mayor muestra de pacientes incluidos. Por otra parte, el análisis de factores de riesgo asociados a osteoporosis y TBS degradado nos permite identificar perfiles de pacientes vulnerables con el objetivo de sugerir posibles estrategias preventivas adaptadas e individualizadas.

La inclusión exclusiva de varones en el *estudio 4* permitió eliminar el sesgo potencial derivado de los cambios hormonales asociados a la menopausia, que tienen un impacto significativo en el metabolismo óseo. Esta decisión metodológica aumentó la homogeneidad de la muestra y fortaleció la validez interna del estudio, facilitando un análisis más preciso del efecto específico de la DU sobre el hueso, sin producir interferencias relacionadas con el sexo femenino. A pesar de no haberse incluido un grupo control de varones sanos, los resultados fueron contextualizados mediante datos poblacionales publicados con anterioridad, lo que respalda su relevancia clínica y comparativa.

Los hallazgos de esta investigación no solo evidencian una elevada carga de alteraciones óseas en pacientes con DU ileales tras CR, sino que también sientan las bases para el desarrollo de nuevas hipótesis y líneas de investigación.

## **7. CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

Tras un análisis crítico de la investigación, teniendo en cuenta los cuatro estudios incluidos en la presente tesis y los resultados obtenidos, concluimos que:

### **Objetivo principal**

*“Evaluar la salud ósea en pacientes sometidos a cistectomía radical (CR) con derivación urinaria (DU) ileal, mediante el análisis conjunto de la densidad mineral ósea (DMO), la microarquitectura ósea (TBS), la prevalencia de fracturas vertebrales (VFA) y el riesgo de fractura a 10 años estimado por la herramienta FRAX®”.*

1. La evaluación integral de la salud ósea en nuestra cohorte de pacientes con DUs tras CR ha evidenciado una elevada prevalencia de alteraciones tanto de la masa como de la calidad óseas, con solo el 12.5% de los pacientes presentando resultados normales de forma conjunta en ambos parámetros, lo que comporta un aumento del riesgo estimado de fractura a 10 años mediante la herramienta FRAX®.

## **Objetivos secundarios**

*“Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la AM en pacientes sometidos a CR con DUs, estudiando su prevalencia, factores de riesgo, métodos diagnósticos, tratamiento y profilaxis”.*

2. La AM es una complicación frecuente tras la CR con DU, especialmente en neovejigas ileales, en fases tempranas del postoperatorio y en pacientes con deterioro de la función renal, aunque su abordaje clínico se ve limitado por la falta de criterios diagnósticos y terapéuticos homogéneos.

*“Determinar la prevalencia de AM de los pacientes incluidos en nuestra cohorte, analizar sus factores de riesgo y evaluar su impacto en diferentes perfiles metabólicos”.*

3. La AM, con una prevalencia del 12% en nuestra cohorte, se asoció de forma significativa con la disminución de la función renal, comportando alteraciones en los perfiles hematológico (anemia), lipídico, anabólico, así como en parámetros vinculados a la salud ósea.

*“Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre las alteraciones óseas en pacientes sometidos a CR con DUs, analizando la prevalencia de osteoporosis y los factores de riesgo relacionados”.*

4. Los pacientes con DUs presentan una mayor pérdida de masa ósea que la población general, con cifras de prevalencia de osteoporosis entre el 0 y 36%, aunque la comparación entre estudios es limitada por la heterogeneidad metodológica; se han identificado factores de riesgo como la AM, la insuficiencia renal, el tipo de DU, la edad, el sexo femenino y el tiempo desde la cirugía.

*“Valorar los factores de riesgo implicados en la aparición de osteoporosis y de degradación de TBS en nuestra cohorte, analizando a su vez si la AM tiene un impacto negativo en estos parámetros”.*

5. La edad y el IMC se asociaron con la presencia de osteoporosis, mientras que el TBS degradado se relacionó con los valores de creatinina, el IMC y fracturas previas, sin que la AM mostrara asociación significativa con la pérdida de masa ósea ni con el deterioro microtrabecular, aunque se observaron alteraciones compatibles con un aumento de la resorción ósea.

## **8. LINEAS DE FUTURO**

## LINEAS DE FUTURO

Los resultados obtenidos en esta tesis han puesto de manifiesto que los pacientes sometidos a CR con DU ileal tienen una elevada prevalencia de alteraciones óseas. A partir de estos hallazgos, se abren múltiples líneas de investigación orientadas a profundizar en los mecanismos implicados, optimizar el cribado y seguimiento de estos pacientes y establecer estrategias terapéuticas personalizadas.

Una primera línea, actualmente en desarrollo, se centra en la evaluación de la utilidad del algoritmo FRAX® como herramienta clínica de cribado. A través del análisis de curvas ROC aplicadas en nuestra *cohorte B*, este estudio pretende valorar la capacidad de FRAX® para identificar correctamente a los pacientes con fragilidad ósea, osteoporosis o fracturas vertebrales, con el objetivo de establecer qué proporción de ellos alcanzaría criterios de tratamiento según los distintos umbrales propuestos por las principales guías clínicas. Esta información es especialmente relevante dado que el FRAX® se plantea como una herramienta accesible en la práctica clínica habitual y su validación en pacientes con DUs podría mejorar significativamente la detección precoz del riesgo de fractura.

Actualmente, estamos llevando a cabo un estudio prospectivo que analiza la respuesta al tratamiento antirresortivo en los pacientes con DUs de nuestra cohorte que han sido diagnosticados de osteoporosis o que cumplen los criterios de inicio de tratamiento. Hasta la fecha, no existen datos publicados sobre la eficacia ni la seguridad de estas terapias en esta población, por lo que este estudio permitirá determinar si el tratamiento es efectivo para mejorar los parámetros radiológicos de la masa ósea y la microestructura trabecular o reducir el riesgo de fractura en este contexto clínico particular, así como observar la tolerancia y posibles efectos adversos del mismo.

Una tercera línea, ya activada en nuestro centro, es un estudio prospectivo que evalúa la salud ósea de todas las personas *antes* de la CR y su evolución *tras un año*. Esta investigación aportará información clave para conocer el estado basal del hueso en estos pacientes oncológicos y establecer la magnitud del impacto directo de la cirugía sobre la DMO, el TBS y el riesgo de fractura. Además, permitirá identificar factores de riesgo preexistentes y separar aquellos atribuibles exclusivamente a la intervención. Poder ampliar esta línea de investigación a un estudio multicéntrico supondría un paso clave para aumentar la representatividad de la muestra y validar los hallazgos en contextos clínicos diversos.

Más allá de los estudios en curso, sería especialmente relevante desarrollar criterios diagnósticos estandarizados para la AM en este tipo de pacientes. La primera revisión sistemática realizada en esta tesis [240] ha demostrado una gran heterogeneidad en los métodos diagnósticos, parámetros analíticos y umbrales de intervención, lo que dificulta tanto la interpretación de los datos como la aplicación de medidas terapéuticas. Los trabajos futuros deberían centrarse en alcanzar un consenso clínico que permita definir la AM de forma homogénea en pacientes con DUs, incluyendo umbrales diagnósticos y protocolos terapéuticos claros.

Asimismo, serían necesarios estudios longitudinales multicéntricos, con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, para explorar con mayor solidez los datos obtenidos sobre la salud ósea de pacientes de DUs y el impacto que tiene la AM en el deterioro óseo. Aunque en nuestra cohorte no se ha podido demostrar una asociación estadísticamente significativa con la AM, sí se han detectado alteraciones en otros perfiles metabólicos que podrían actuar como factores moduladores indirectos del riesgo óseo. Identificar subgrupos de pacientes especialmente vulnerables (por edad, sexo, función renal, tipo de DU, etc.) permitiría personalizar el seguimiento y el tratamiento.

Del mismo modo, desarrollar estudios prospectivos que incluyan una representación adecuada de mujeres permitiría valorar con mayor precisión el impacto del sexo femenino sobre la salud ósea en pacientes con DUs. Dada la infrarrepresentación femenina en muchos trabajos previos, es probable que su inclusión aumente la prevalencia global de alteraciones óseas y permita identificar necesidades clínicas específicas en este grupo.

También sería recomendable que futuros estudios incorporen otras variables relacionadas con el estado óseo y la fragilidad esquelética, como la sarcopenia y el historial de caídas, analizando si existe correlación con ambos procesos.

Por último, se debería explorar el impacto de estrategias preventivas en la evolución de la salud ósea en estos pacientes con la implementación de programas de cribado de fragilidad ósea efectivos en los circuitos asistenciales reales, fomentando así un abordaje más integral y proactivo.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol* 2023;84:176–90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029>.
- [3] Gómez-Palomo F, Sánchez González JV, Bernal Gómez A, Pérez Ardavín J, Ruíz Cerdá JL. Impacto del envejecimiento sobre la incidencia y mortalidad de los cánceres urológicos: proyección a 20 años en España. *Actas Urol Esp* 2022;46:268–74. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2021.10.001>.
- [4] Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeneij LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2015;136:1117–24. <https://doi.org/10.1002/ijc.29062>.
- [5] Freedman ND. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA* 2011;306:737–45. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142>.
- [6] Jacob L, Freyn M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget* 2018;9:17420–9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24724>.
- [7] van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* 2016;45:857–70. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044>.
- [8] Li Y, Tindle HA, Hendryx MS, Xun P, He K, Liang X, et al. Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. *Cancer Prev Res* 2019;12:305–14. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0441>.
- [9] Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* 2018;118:1130–41. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0029-6>.
- [10] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017;71:96–108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>.
- [11] Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol* 2017;49:431–7. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1491-9>.
- [12] Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology* 2019;74:112–34. <https://doi.org/10.1111/his.13734>.
- [13] Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466:589–94. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1739-2>.

- [14] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
- [15] Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. *J Clin Oncol* 2015;33:643–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6967>.
- [16] van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression: A Systematic Review. *Eur Urol* 2011;60:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.045>.
- [17] Vlaming M, Kiemeney LALM, van der Heijden AG. Survival after radical cystectomy: Progressive versus De novo muscle invasive bladder cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2020;25:100264. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100264>.
- [18] Bamias A, Stenzl A, Zagouri F, Andrikopoulou A, Hoskin P. Defining Oligometastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Open Sci* 2023;55:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.08.003>.
- [19] Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, et al. What's new in WHO fifth edition – urinary tract. *Histopathology* 2022;81:439–46. <https://doi.org/10.1111/his.14764>.
- [20] Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:801–13. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.015>.
- [21] Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström P-U, Bläckberg M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol* 2021;55:263–7. <https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1928746>.
- [22] Lobo N, Shariat SF, Guo CC, Fernandez MI, Kassouf W, Choudhury A, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *Eur Urol Focus* 2020;6:653–63. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.003>.
- [23] Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol* 2022;82:469–82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.002>.
- [24] Yu E, Belay S, Li W, Aragon-Ching JB. Non-urothelial and urothelial variants of bladder cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100661. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100661>.
- [25] Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016;117:783–6. <https://doi.org/10.1111/bju.13345>.
- [26] Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:663–71. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1249-6>.

- [27] Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74:294–306. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.029>.
- [28] Del Giudice F, Del Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, De Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)* 2020;12:2994. <https://doi.org/10.3390/cancers12102994>.
- [29] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33:e25-66.e31. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.008>.
- [30] Tétu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009;22:S53–9. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.193>.
- [31] Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D’Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018;36:1981–95. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2380-x>.
- [32] Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021;79:480–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033>.
- [33] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 1976;116:180–2. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58737-6).
- [34] Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, Vanhook S, Sandin RL. Disseminated *Mycobacterium Bovis* after Intravesicular Bacillus Calmette-Guérin Treatments for Bladder Cancer. *Cancer Control* 2000;7:476–81. <https://doi.org/10.1177/107327480000700512>.
- [35] Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe L-M, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011935.pub2>.
- [36] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682–6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.11.049>.
- [37] Schamhart DHJ, de Boer EC, de Reijke TM, Kurth K-H. Urinary Cytokines Reflecting the Immunological Response in the Urinary Bladder to Biological Response Modifiers: Their Practical Use. *Eur Urol* 2000;37:16–23. <https://doi.org/10.1159/000052388>.
- [38] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The Schedule and Duration of Intravesical Chemotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Eur Urol* 2008;53:709–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.01.015>.
- [39] Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate,

- vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015;121:2586–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.29387>.
- [40] Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- [41] Hernández V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol* 2017;35:539.e17-539.e29. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.04.013>.
- [42] Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:12–24. <https://doi.org/10.1111/bju.13819>.
- [43] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Grossen S, Feng A-C, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>.
- [44] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Meta-analysis of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *J Urol* 2002;168:1964–70. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64273-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64273-5).
- [45] Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19:499–508.
- [46] Simon J. Ectropia Vesicæ; (Absence, of the Anterior Walls of the Bladder and Pubic Abdominal Parietes); Operation for Directing the Orifices of the Ureters into the Rectum; Temporary Success; Subsequent Death; Autopsy. *Lancet* 1852;60:568–670.
- [47] Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014;113:11–23. <https://doi.org/10.1111/bju.12121>.
- [48] Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, Glina FPA, Baccaglini W, Timóteo F, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol* 2022;48:18–30. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.0892>.
- [49] Piramide F, Turri F, Amparore D, Fallara G, De Groote R, Knipper S, et al. Atlas of Intracorporeal Orthotopic Neobladder Techniques After Robot-assisted Radical Cystectomy and Systematic Review of Clinical Outcomes. *Eur Urol* 2024;85:348–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.11.017>.
- [50] Piramide F, Turri F, Amparore D, Fallara G, De Groote R, Knipper S, et al. Atlas of Intracorporeal Orthotopic Neobladder Techniques After Robot-assisted Radical Cystectomy and Systematic Review of Clinical Outcomes. *Eur Urol* 2024;85:348–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.11.017>.
- [51] Gómez Caamaño A, García Vicente AM, Maroto P, Rodríguez Antolín A, Sanz J, Vera González MA, et al. Management of Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer from a Multidisciplinary Perspective: Current Position of the Spanish Oncology Genitourinary (SOGUG) Working Group. *Curr Oncol* 2021;28:5084–100. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060428>.

- [52] Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer—An International Collaborative Multistakeholder Effort†. *Eur Urol* 2020;77:223–50. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2019.09.035>.
- [53] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:43–53. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.002>.
- [54] Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol* 2023;24:669–81. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00170-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00170-5).
- [55] Ploussard G, Daneshmand S, Efstatithiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014;66:120–37. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.02.038>.
- [56] Shelley M, Barber J, Wilt TJ, Mason M. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2012:CD002079. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002079>.
- [57] Tyson MD, Barocas DA. Quality of Life After Radical Cystectomy. *Urol Clin North Am* 2018;45:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.12.008>.
- [58] Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999;161:1057–66.
- [59] Abdullah NM, Lakshmanan Y. We can rebuild it: reconstructive solutions for structural urologic diseases. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:320–4. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.04.007>.
- [60] Nieuwenhuijzen JA, Vries RR de, Bex A, Poel HG van der, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary Diversions after Cystectomy : The Association of Clinical Factors , Complications and Functional Results of Four Different Diversions 2008;53:834–44. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2007.09.008>.
- [61] Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* 1999;161:1057–66.
- [62] Stein R, Rubenwolf P. Metabolic consequences after urinary diversion 2014;2:1–6. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00015>.
- [63] Roth JD, Koch MO. Metabolic and Nutritional Consequences of Urinary Diversion Using Intestinal Segments to Reconstruct the Urinary Tract 2018;45:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.09.007>.
- [64] Davidsson T, Lindgrd B, Obrant K, Mnsson W. Long-term metabolic effects of urinary diversion on skeletal bone: histomorphometric and mineralocic analysis. *Urology* 1995;46:328–33. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80215-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80215-5).
- [65] Terai A, Okada Y, Shichiri Y, Kakehi Y, Terachi T, Arai Y, et al. Vitamin B12 deficiency in patients with urinary intestinal diversion. *Int J Urol* 1997;4:21–5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.1997.tb00133.x>.
- [66] Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 Deficiency in Patients with Ileocolic Neobladders. *J Urol* 1993;149:255–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36049-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36049-4).
- [67] Chang SS, Koch MO. The metabolic complications of urinary diversion. *Urol Oncol* 2000;5:60–70. [https://doi.org/10.1016/S1078-1439\(99\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S1078-1439(99)00023-X).

- [68] Durrans D, Wujanto R, Carroll RNP, Torrance HB. Bile Acid Malabsorption: a Complication of Conduit Surgery. *Br J Urol* 1989;64:485–8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1989.tb05282.x>.
- [69] Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972;62:918–34.
- [70] Albersen M, Joniau S, Van Poppel H, Cuyle P-J, Knockaert DC, Meersseman W. Urea-splitting urinary tract infection contributing to hyperammonemic encephalopathy. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:455–8.  
<https://doi.org/10.1038/ncpuro0877>.
- [71] Fosså SD, Heilo A, Børmer O. Unexpectedly High Serum Methotrexate Levels in Cystectomized Bladder Cancer Patients with an Ileal Conduit Treated with Intermediate Doses of the Drug. *J Urol* 1990;143:498–501.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40001-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40001-2).
- [72] Van der Aa F, Joniau S, Van Den Branden M, Van Poppel H. Metabolic Changes after Urinary Diversion. *Adv Urol* 2011;2011:1–5.  
<https://doi.org/10.1155/2011/764325>.
- [73] Filmer RB, Spencer JR. Malignancies in Bladder Augmentations and Intestinal Conduits. *J Urol* 1990;143:671–8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40055-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40055-3).
- [74] Husmann DA, Spence HM. Current Status of Tumor of the Bowel Following Ureterosigmoidostomy: A Review. *J Urol* 1990;144:607–10.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)39535-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39535-6).
- [75] Riancho JA, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatol Clin* 2011;7:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.03.003>.
- [76] Neyro Bilbao J, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2011;3:105–12.
- [77] Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006;12:17–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.007>.
- [78] Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int* 2011;22:1–20.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-010-1272-8>.
- [79] El Sayed SA, Nezwek TA, Varacallo M. Physiology, Bone. 2023.
- [80] Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res* 2016;4:16041.  
<https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>.
- [81] Guise TA, Mundy GR. Cancer and Bone. *Endocr Rev* 1998;19:18–54.  
<https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0323>.
- [82] Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleja Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin* 2019;15:188–210. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.004>.
- [83] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001;285:785–95.  
<https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>.

- [84] Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646–50. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-E).
- [85] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
- [86] Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16:82. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>.
- [87] Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014;25:1439–43. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>.
- [88] Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195–202. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.10.001>.
- [89] Adler RA. Update on osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:759–72. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.007>.
- [90] Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86–8. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)71732-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)71732-0).
- [91] Jain S, Bilori B, Gupta A, Spanos P, Singh M. Are Men at High Risk for Osteoporosis Underscreened? A Quality Improvement Project. *Perm J* 2016;20:60–4. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-190>.
- [92] Center JR, Nguyen T V, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* 1999;353:878–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8).
- [93] Díaz-Curiel M, Turbí C, Rapado A, García J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997;6:129–32.
- [94] Olmos JM, Hernandez JL, Martinez J, Pariente E, Castillo J, Prieto-Alhambra D, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 2018;36:103–10. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0812-0>.
- [95] Juan A, Frontera G, Cacheda AP, Ros I, Narváez J, Marí B, et al. Epidemiology of osteoporosis and its determinants in physically active Majorcan elderly. *Mediterr J Rheumatol* 2019;31:42–9. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.1.42>.
- [96] Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267–74. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2586-0>.
- [97] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *JAMA* 2001;286:2815–22. <https://doi.org/10.1001/jama.286.22.2815>.
- [98] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375–82. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>.

- [99] van Staa TP, van Staa TP, van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a Fracture at One Site Predict Later Fractures at Other Sites? A British Cohort Study. *Osteoporos Int* 2002;13:624–9. <https://doi.org/10.1007/s001980200084>.
- [100] Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey E V. The Osteoporosis Treatment Gap. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014;29:1926–8. <https://doi.org/10.1002/jbmр.2301>.
- [101] Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017;28:1765–9. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3976-5>.
- [102] Checa-Betegón P, Luque-Pérez R, Oñate-Martínez-Olascoaga D, Pérez-González JL, Domínguez-Esteban I. Fracturas vertebrales osteoporóticas: historia natural e impacto. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2024:Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2024.03.004>.
- [103] Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;7:357–79. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.013>.
- [104] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk Factors for Hip Fracture in White Women. *New England Journal of Medicine* 1995;332:767–73. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>.
- [105] Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033–46. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0343-y>.
- [106] Ebeling PR. Osteoporosis in Men. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1474–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0707217>.
- [107] Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality. *Am J Epidemiol* 2009;170:1290–9. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp266>.
- [108] Ebeling PR. Osteoporosis in men. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:542–52. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328362164d>.
- [109] Bliuc D, Center JR. Determinants of mortality risk following osteoporotic fractures. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:413–9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000300>.
- [110] Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009;20:1633–50. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0920-3>.
- [111] Bliuc D, Nguyen D Nguyen, Vivienne E Milch, Tuan V Nguyen, John A Eisman, Jacqueline R Center. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA* 2009;301:513–21. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50>.
- [112] Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Risk of Subsequent Fractures and Mortality in Elderly Women and Men with Fragility Fractures with and without Osteoporotic Bone Density: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30:637–46. <https://doi.org/10.1002/jbmр.2393>.
- [113] Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013;8:144. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0144-1>.
- [114] Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. SEMERGEN - Medicina de Familia 2010;36:27–30.

- <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.05.001>.
- [115] Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *Journal of Clinical Densitometry* 2013;16:455–66. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.004>.
- [116] Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated Data on Proximal Femur Bone Mineral Levels of US Adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468–90. <https://doi.org/10.1007/s001980050093>.
- [117] Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20:1185–94. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050304>.
- [118] Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115–21. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.08.106>.
- [119] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>.
- [120] Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women With Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17:2222–30. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.12.2222>.
- [121] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen T V. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:955–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1476>.
- [122] Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014;29:518–30. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>.
- [123] Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:75–83. <https://doi.org/10.1007/s11914-005-0014-x>.
- [124] Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alessandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular Bone Score and Bone Quality in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.574842>.
- [125] Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:153–80. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.005>.
- [126] Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016;11:2032–40. <https://doi.org/10.2215/CJN.00720116>.
- [127] Shevroja E, Reginster J-Y, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada A-L, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06817-4>.

- [128] Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int* 2013;24:991–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2008-8>.
- [129] Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:521–31. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0410-z>.
- [130] Nogués X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp* 2009;209:10–4. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(09\)73240-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(09)73240-0).
- [131] D. Kiel. Assessing vertebral fractures. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:518–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100403>.
- [132] Lewiecki EM. Bone Densitometry and Vertebral Fracture Assessment. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:123–30. <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0018-z>.
- [133] Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Rev Clín Esp (Barc)* 2021;221:118–24. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.09.013>.
- [134] Siris ES, Genant HK, Lester AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007;18:761–70. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0306-8>.
- [135] Briot K, Paccou J, Beuzeboc P, Bonneterre J, Bouvard B, Confavreux CB, et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine* 2019;86:21–8. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.017>.
- [136] Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.010>.
- [137] Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>.
- [138] Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014;18. <https://doi.org/10.3310/hta18110>.
- [139] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>.
- [140] Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395–411. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z>.
- [141] Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey E v. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos* 2016;11:25. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>.
- [142] FRAX®: WHO Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. Sheffield: University of Sheffield; Disponible En: <Https://WwwSheffieldAcUk/FRAX/ToolAspx?Lang=sp> n.d.

- [143] Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX® with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2012;90:1–13. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7>.
- [144] Marques A, Ferreira RJO, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1958–67. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207907>.
- [145] McCloskey E v., Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, et al. Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric* 2022;25:22–8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1945027>.
- [146] Tebé Cordomí C, del Río LM, di Gregorio S, Casas L, Estrada M-D, Kotzева A, et al. Validation of the FRAX Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *Journal of Clinical Densitometry* 2013;16:231–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.05.007>.
- [147] Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-204>.
- [148] Pozo C, Pradere B, Rebhan K, Chao C, Yang L, Abuafaraj M, et al. Impact of Intestinal Urinary Diversion on the Risk of Fracture and Loss of Bone Mass: A Systematic Review. *Bladder Cancer* 2021;7:365–76. <https://doi.org/10.3233/BLC-201526>.
- [149] Sevin G, Koşar A, Perk H, Ahmet Serel T, Gürbüz G. Bone mineral content and related biochemical variables in patients with ileal bladder substitution and colonic Indiana pouch. *Eur Urol* 2002;41:655–9. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00176-8](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00176-8).
- [150] Poulsen AL, Overgaard K, Steven K. Bone metabolism following bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. *BJU Int* 1997;79:339–47. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1997.00376.x>.
- [151] Campanello A, Herlitz H, Lindstedt G, Mellström D, Wilske J, Akerland S, et al. Bone mineral and related biochemical variables in patients with Kock ileal reservoir or Bricker conduit for urinary diversion. *J Urol* 1996;155:1209–13.
- [152] Tschoopp AB, Lippuner K, Jaeger P, Merz VW, Danuser H, Studer UE. No evidence of osteopenia 5 to 8 years after ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 1996;155:71–5. <https://doi.org/10.1097/00005392-199601000-00022>.
- [153] Kawakita M, Arai Y, Shigeno C, Terai A, Okada Y, Takeuchi H, et al. Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary pyridinium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. *Journal of Urology* 1996;156:355–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65849-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65849-X).
- [154] Giannini S, Nobile M, Sartori L, Aragona F, Ruffato A, Dalle Carbonare L, et al. Bone density and skeletal metabolism in patients with orthotopic ileal neobladder. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1553–9.
- [155] Fujisawa M, Nakamura I, Yamanaka N, Gotoh A, Hara I, Okada H, et al. Changes in calcium metabolism and bone demineralization after orthotopic intestinal neobladder creation. *Journal of Urology* 2000;163:1108–11. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67703-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67703-8).
- [156] Incel N, Incel NA, Uygur MC, Tan Ö, Erol D. Effect of stamford pouch and ileal conduit urinary diversions on bone mineral density and metabolism. *Int Urol Nephrol* 2007;38:447–51. <https://doi.org/10.1007/s11255-005-8435-0>.

- [157] Gupta A, Atoria CL, Ehdaie B, Shariat SF, Rabbani F, Herr HW, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3291–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3173>.
- [158] Richard PO, Bashir S, Riverin BD, Alibhai SMH, Kim SJ, Ahmad A, et al. Risk of Bone Fractures Following Urinary Intestinal Diversion: A Population Based Study. *Journal of Urology* 2019;202:319–25. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000213>.
- [159] Jonsson O, Herlitz H, Lindholm E, Lindstedt G, Pazooki D, Törnqvist H, et al. Prophylaxis against bone loss in Kock reservoir patients with reduced glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:200–5. <https://doi.org/10.1080/00365590510007829>.
- [160] Ye C, Leslie WD. Fracture risk and assessment in adults with cancer. *Osteoporos Int* 2023;34:449–66. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06631-4>.
- [161] Lassemillante A-CM, Doi SAR, Hooper JD, Prins JB, Wright ORL. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors II: a meta-analysis of men not on androgen deprivation therapy. *Endocrine* 2015;50:344–54. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0536-7>.
- [162] Lassemillante A-CM, Doi SAR, Hooper JD, Prins JB, Wright ORL. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;45:370–81. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0083-z>.
- [163] Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761–8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1761>.
- [164] Nguyen T V., Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in Elderly Men and Women: Effects of Dietary Calcium, Physical Activity, and Body Mass Index. *J Bone Miner Res* 2000;15:322–31. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.2.322>.
- [165] Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of Osteoporosis During Long-Term Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *Urology* 2007;69:500–4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002>.
- [166] Olmos J, Hernández J, Martínez J, Castillo J, Escalante E, González-Macías J. TBS en varones mayores de 50 años en nuestra región: La cohorte CAMARGO. *Rev Clin Esp* 2017;100.
- [167] Looker AC, Sarafrazi Isfahani N, Fan B, Shepherd JA. Trabecular bone scores and lumbar spine bone mineral density of US adults: comparison of relationships with demographic and body size variables. *Osteoporos Int* 2016;27:2467–75. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3550-6>.
- [168] Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:2916–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01696>.
- [169] Gong IY, Chan KK, Lipscombe LL, Cheung MC, Mozessohn L. Fracture risk among patients with cancer compared to individuals without cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2023;129:665–71. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02353-4>.
- [170] Ye C, Leslie WD, Al-Azazi S, Yan L, Lix LM, Czaykowski P, et al. Fracture Risk Prediction Using the Fracture Risk Assessment Tool in Individuals With Cancer. *JAMA Oncol* 2024;10:1554. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.4318>.

- [171] Vyas P, Crispen PL. Metabolic bone disease following urinary diversion in adults. *Curr Opin Urol* 2014;24:614–8.  
<https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000114>.
- [172] Studer UE, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol* 1995;154:49–56.
- [173] Müller G, Butea-Bocu M, Brock O, Hanske J, Pucheril D, Noldus J, et al. Association between Development of Metabolic Acidosis and Improvement of Urinary Continence after Ileal Neobladder Creation. *J Urol* 2020;203:585–90.  
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000583>.
- [174] Kim KH, Yoon HS, Yoon H, Chung WS, Sim BS, Ryu DR, et al. Risk factors for developing metabolic acidosis after radical cystectomy and ileal neobladder. *PLoS One* 2016;11:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158220>.
- [175] Cho Aj, Lee SM, Noh JW, Choi DK, Lee Y, Cho ST, et al. Acid-base disorders after orthotopic bladder replacement: comparison of an ileal neobladder and an ileal conduit. *Ren Fail* 2017;39:379–84.  
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1287733>.
- [176] Hautmann RE, Petriconi RC de, Volkmer BG. 25 Years of Experience With 1 , 000 Neobladders : Long-Term Complications. *J Urol* 2011;185:2207–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.006>.
- [177] Castro JE, Ram MD. Electrolyte imbalance following ileal urinary diversion. *Br J Urol* 1970;42:29–32. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1970.tb11903.x>.
- [178] Hautmann RE, Petriconi RC De, Volkmer BG. 25 Years of Experience With 1 , 000 Neobladders : Long-Term Complications. *J Urol* 2011;185:2207–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.006>.
- [179] Kawakita M, Arai Y, Shigeno C, Terai A, Okada Y, Takeuchi H, et al. Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary pyridinium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. *J Urol* 1996;156:355–9. <https://doi.org/10.1097/00005392-199608000-00006>.
- [180] Davidsson T, Åkerlund S, Forssell-Aronsson E, Kock NG, Månsso W. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. *J Urol* 1994;151:335–7.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34941-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34941-8).
- [181] Kristjánsson A, Davidsson T, Månsso W. Metabolic alterations at different levels of renal function following continent urinary diversion through colonic segments. *J Urol* 1997;157:2099–103.
- [182] Kristjánsson A, Batc M, Wallin L, Willner J, Manson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. 2. Renal scarring and location of bacteriuria. *Br J Urol* 1995;76:546–50.  
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07776.x>.
- [183] Sevin G, Soyukek S, Armağan A, Hoşcan MB, Oksay T. Ileal orthotopic neobladder (modified Hautmann) via a shorter detubularized ileal segment: experience and results. *BJU Int* 2004;94:355–9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04933.x>.
- [184] Faiena I, Dombrovskiy VY, Sultan RC, Salmasi AH, Singer EA, Weiss RE. Effect of Uncontrolled Diabetes on Outcomes After Cystectomy in Patients With Bladder Cancer : A Population-Based Study 2016:5–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.02.004>.

- [185] Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2014;21:81–8. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32836437cf>.
- [186] Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jónsson E, Måansson W, Paananen I, et al. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: An evidence-based approach. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41. <https://doi.org/10.1080/00365590600991284>.
- [187] Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;63:713–35. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.
- [188] Varol C, Studer UE. Managing patients after an ileal orthotopic bladder substitution. *BJU Int* 2004;93:266–70. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04599.x>.
- [189] Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases* 2019;74. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.036>.
- [190] Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease 2017:289–97. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.06.005>.
- [191] Miyake H, Hara S, Eto H, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Significance of renal function in changes in acid-base metabolism after orthotopic bladder replacement: colon neobladder compared with ileal neobladder. *Int J Urol* 2004;11:83–7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2004.00749.x>.
- [192] D'elia G, Pahernik S, Fisch M, Hohenfellner R, Thüroff JW. Mainz Pouch II technique: 10 years' experience. *BJU Int* 2004;93:1037–42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04777.x>.
- [193] Aa F Van Der, Joniau S, Branden M Van Den, Poppel H Van. Metabolic Changes after Urinary Diversion 2011;2011. <https://doi.org/10.1155/2011/764325>.
- [194] Bushinsky DA, Krieger NS. Effects of acid on bone. *Kidney Int* 2022;101:1160–70. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.032>.
- [195] Campanello M, Herlitz H, Lindstedt G, Mellström D, Wilske J, Åkerlund S, et al. Determinants of Bone Loss in Patients with Kock Ileal Urinary Reservoir. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:312–6. <https://doi.org/10.1080/00365599750017383>.
- [196] Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995;95:39–45. <https://doi.org/10.1172/JCI117668>.
- [197] Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>.
- [198] Mathur V, Reaven NL, Funk SE, Whitlock R, Ferguson TW, Collister D, et al. Association of metabolic acidosis with fractures, falls, protein-calorie malnutrition and failure to thrive in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2022;15:1379–86. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac065>.
- [199] Pfitzenmaier J, Lotz J, Faldum A, Beringer M, Stein R, Thüroff JW. Metabolic evaluation of 94 patients 5 to 16 years after ileocecal pouch (Mainz pouch 1) continent urinary diversion. *J Urol* 2003;170:1884–7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091900.57347.ee>.
- [200] Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The Musculoskeletal Effects of Cigarette Smoking. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2013;95:850–9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00375>.

- [201] Gullihorn L, Karpman R, Lippiello L. Differential Effects of Nicotine and Smoke Condensate on Bone Cell Metabolic Activity. *J Orthop Trauma* 2005;19:17–22. <https://doi.org/10.1097/00005131-200501000-00004>.
- [202] Guise TA. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *Oncologist* 2006;11:1121–31. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-10-1121>.
- [203] Gopalakrishna A, Chang A, Longo TA, Fantony JJ, Harrison MR, Wischmeyer PE, et al. Dietary patterns and health-related quality of life in bladder cancer survivors. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2018;36:469.e21-469.e29. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.06.001>.
- [204] Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016;27:105–13. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3219-6>.
- [205] Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;94:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.003>.
- [206] Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357:266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- [207] Lee Y, Kim JE, Roh YH, Choi HR, Rhee Y, Kang DR, et al. The Combination of Vitamin D Deficiency and Mild to Moderate Chronic Kidney Disease Is Associated With Low Bone Mineral Density and Deteriorated Femoral Microarchitecture: Results From the KNHANES 2008–2011. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3879–88. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3764>.
- [208] Souza VA de, Oliveira D de, Mansur HN, Fernandes NM da S, Bastos MG. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2015;37. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150014>.
- [209] Leslie WD, Johansson H, McCloskey E V, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33:1923–30. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3538>.
- [210] Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CAM, Boguszewski CL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009;20:1881–7. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0890-5>.
- [211] Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int* 2018;29:615–23. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4314-7>.
- [212] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1487–92. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>.
- [213] Olmos Martínez JM, Hernández Martínez P, González Macías J. Fragilidad, sarcopenia y osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2024;163:e17–23. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.03.004>.
- [214] McGuigan FE, Bartosch P, Åkesson KE. Musculoskeletal health and frailty. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:145–59. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.11.002>.
- [215] Tembo MC, Holloway-Kew KL, Mohebbi M, Sui SX, Hosking SM, Brennan-Olsen SL, et al. The association between a fracture risk tool and frailty: Geelong

- Osteoporosis Study. *BMC Geriatr* 2020;20:196. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01595-8>.
- [216] Zheng R, Byberg L, Larsson SC, Höijer J, Baron JA, Michaëlsson K. Prior loss of body mass index, low body mass index, and central obesity independently contribute to higher rates of fractures in elderly women and men. *Journal of Bone and Mineral Research* 2021;36:1288–99. <https://doi.org/10.1002/jbmр.4298>.
- [217] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2016;42:177–89. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.005>.
- [218] Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014–e000014. <https://doi.org/10.1136/rmopen-2014-000014>.
- [219] Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in Men. *Endocr Rev* 2008;29:441–64. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0002>.
- [220] Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–9. <https://doi.org/10.1002/art.11283>.
- [221] Wissing MD, O’Flaherty A, Dragomir A, Tanguay S, Kassouf W, Aprikian AG. Chronic prednisone, metformin, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and clinical outcome in a cohort of bladder cancer patients undergoing radical cystectomy in Québec, Canada. *BMC Urol* 2023;23:119. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01287-6>.
- [222] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- [223] Linares-Espínós E, Hernández V, Domínguez-Escrí JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp* 2018;42:499–506. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>.
- [224] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
- [225] Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>.
- [226] Johnson S, Pedersen J. Cystectomy and urinary diversion during twenty years-- complications and metabolic implications. *Eur Urol* 1993;24:343–9. <https://doi.org/10.1159/000474326>.
- [227] Poulsen AL, Steven K. Acid-base metabolism after bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. *Br J Urol* 1996;78:47–53. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.00469.x>.
- [228] Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K. Experiences with the entero-ureteral anastomosis via the extramural serous-lined tunnel: procedure of Abol-Enein. *Urology* 2001;57:234–8. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00904-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00904-3).
- [229] Marangella M, Formiconi A, Petrarulo M, Vitale C, Bardari F, D’Urso L, et al. Time-related changes of metabolic and physicochemical profiles in patients with mechanical ileal neobladders. *BJU Int* 2008;101:1571–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07403.x>.
- [230] Mattei A, Birkhaeuser FD, Baermann C, Warncke SH, Studer UE. To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder

- substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2008;179:582–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.066>.
- [231] Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-Term Complications of Conduit Urinary Diversion. *J Urol* 2011;185:562–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.096>.
- [232] Neuzillet Y, Yonneau L, Lebret T, Herve J-M, Butreau M, Botto H. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int* 2011;108:596–602. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.10000.x>.
- [233] Harraz AM, Osman Y, El-halwagy S, Laymon M, Mosbah A, Abol-enein H, et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series 2015:94–100. <https://doi.org/10.1111/bju.12830>.
- [234] Mahmoud O, El-Assmy A, Kamal M, Ashamallah A, Abol-Enein H. Is chronic alkali therapy in orthotopic ileal neobladders necessary? A prospective controlled study. *Int Urol Nephrol* 2017;49:49–53. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1447-0>.
- [235] Yadav SS, Gangkak G, Mathur R, Yadav RG, Tomar V. Long-term Functional, Urodynamic, and Metabolic Outcome of a Modified Orthotopic Neobladder Created With a Short Ileal Segment: Our 5-year Experience. *Urology* 2016;94:167–72. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.013>.
- [236] Presicce F, Leonardo C, Tuderti G, Brassetti A, Mastroianni R, Bove A, et al. Late complications of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion. *World J Urol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03378-7>.
- [237] Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, et al. Twenty Years Experience With an Ileal Orthotopic Low Pressure Bladder Substitute—Lessons to be Learned. *Journal of Urology* 2006;176. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00573-8).
- [238] Bancevic V, Aleksic P, Stamenkovic D, Pejcic T, Milovic N, Kovacevic B, et al. Neobladder “Belgrade pouch”: Metabolic consideration. *Vojnosanit Pregl* 2016;73:626–30. <https://doi.org/10.2298/VSP150113064B>.
- [239] Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Stief CG, Karl A, et al. Benefits and Complications during the Stay at an Early Rehabilitation Facility after Radical Cystectomy and Orthotopic Ileum Neobladder Reconstruction. *Urol Int* 2019;103:350–6. <https://doi.org/10.1159/000502657>.
- [240] Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Almirall Daly J, Centeno Álvarez C, de Verdonces Roman L, et al. Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we think we do? A systematic review. *Actas Urol Esp* 2023;47:195–210. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2022.11.005>.
- [241] Domínguez García A, Muñoz Rodríguez J, Prats López J, Casado Burgos E, Cuadrench Solorzano S, Zegrí de Olivar ME, et al. Why do patients with urinary diversions have an increased risk of bone fracture? A systematic review on risk factors for osteoporosis and bone mineral density loss in this group of patients. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2024;48:497–511. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2023.11.009>.
- [242] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

- (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. International Journal of Surgery 2014;12:1495–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
- [243] Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography. Int J Epidemiol 2007;36:666–76. <https://doi.org/10.1093/ije/dym018>.
- [244] Domínguez García A, Centeno Álvarez C, Muñoz Rodríguez J, Bonfill Abella T, Capdevila Gonzalo M, de Verdones Roman L, et al. Prevalence of metabolic acidosis in ileal diversions more than one year after radical cystectomy and associated secondary metabolic effects. Actas Urol Esp 2023;47:494–502. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2023.04.010>.
- [245] Bliuc D. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. JAMA 2009;301:513. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50>.
- [246] Jonsson O, Herlitz H, Lindholm E, Lindstedt G, Pazooki D, Törnqvist H, et al. Prophylaxis against bone loss in Kock reservoir patients with reduced glomerular filtration rate. Scand J Urol Nephrol 2005;39:200–5. <https://doi.org/10.1080/00365590510007829>.
- [247] Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. Osteoporos Int 2013;24:1045–55. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2018-6>.
- [248] Shevroja E, Reginster J, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada A-L, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. Osteoporos Int 2023;34:1501–29. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06817-4>.
- [249] Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, McCloskey E V., Harvey NC, Kanis JA, et al. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. Osteoporos Int 2018;29:751–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4405-0>.
- [250] Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. Bone 2017;104:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.035>.
- [251] Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. Osteoporos Int 2010;21:407–13. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1253-y>.
- [252] Cummings SR, Browner W, Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Lancet 1993;341:72–5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92555-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92555-8).
- [253] Casado E, Borque-Fernando A, Caamaño M, Graña J, Muñoz-Rodríguez J, Morote J. Multidisciplinary Consensus on the Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy. World J Mens Health 2022;40:74. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210061>.

- [254] Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:S3-7; quiz S23-5.  
<https://doi.org/10.2146/ajhp070181>.
- [255] Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(dagger): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020;77:223–50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.035>.
- [256] Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:289–97.  
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.06.005>.
- [257] Marques A, Queirós C. Frailty, Sarcopenia and Falls. *Fragility Fracture Nursing: Holistic Care and Management of the Orthogeriatric Patient.*, Springer; 2018, p. 15–26. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-76681-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-76681-2_2).
- [258] Schousboe JT, Vo TN, Langsetmo L, Taylor BC, Kats AM, Schwartz A V., et al. Predictors of change of trabecular bone score (TBS) in older men: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int* 2018;29:49–59. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4273-z>.
- [259] Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. *Osteoporos Int* 2023;34:2027–45. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06870-z>.
- [260] Jain RK, Vokes T. Association of trabecular bone score (TBS) and prior fracture differs among minorities in NHANES 2005–2008. *Osteoporos Int* 2018;29:2093–9. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4584-8>.
- [261] Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216–24.  
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>.
- [262] Abdalbary M, Sobh M, Elnagar S, Elhadedy MA, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2022;33:2259–74. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06462-3>.
- [263] Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, Hans D. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine* 2021;74:20–8.  
<https://doi.org/10.1007/s12020-021-02806-x>.
- [264] Jaiswal R, Johansson H, Axelsson KF, Magnusson P, Harvey NC, Vandenput L, et al. Hemoglobin Levels Improve Fracture Risk Prediction in Addition to FRAX Clinical Risk Factors and Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1479–88. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad399>.
- [265] Ferran-Carpintero A, Domínguez-García A, Muñoz-Rodríguez J, Barquero-López M, Prera-Vilaseca Á, Bonfill-Abella T, et al. Impacto de la anemia sobre la supervivencia de los pacientes intervenidos de cistectomía radical por tumor vesical. *Actas Urol Esp* 2020;44:489–96.  
<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.04.005>.
- [266] Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, Rodriguez GC, Alberts DS. Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Menopause* 2016;23:1228–32.  
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000692>.

- [267] Melton LJ, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture Risk After Bilateral Oophorectomy in Elderly Women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003;18:900–5.  
<https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.900>.
- [268] Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:12–24. <https://doi.org/10.1111/bju.13819>.
- [269] Bree KK, Hensley PJ, Westerman ME, Kokorovic A, Nogueras-Gonzalez GM, Dinney CP, et al. Contemporary Rates of Gynecologic Organ Involvement in Females with Muscle Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Review of Women Undergoing Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Urology* 2021;206:577–85.  
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001784>.

## **10. ANEXOS**

## 10.1 Publicación del estudio 1

### **Acidosis metabólica tras cistectomía radical con derivación urinaria ileal. ¿Sabemos tanto como creemos? Revisión sistemática**

Domínguez García A, MD; Muñoz Rodríguez J, PhD; Prats López J, PhD; Almirall Dally, J; PhD; Centeno Álvarez, C, MD; De Verdonces Roman L, MD; Pla Terradellas C, MD; Serra Aracil X, PhD.

Actas Urol Esp. 2023; 47: 195-210

Cuartil Cirugía (Journal Citation Report): Q3 (91/126)

Factor de Impacto (Journal Citation Report-2023): 1.2



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Acidosis metabólica tras cistectomía radical con derivación urinaria ileal. ¿Sabemos tanto como creemos? Revisión sistemática



A. Domínguez García<sup>a,\*</sup>, J. Muñoz Rodríguez<sup>a</sup>, J. Prats López<sup>a</sup>, J. Almirall Daly<sup>b</sup>, C. Centeno Álvarez<sup>a</sup>, L. de Verdonces Roman<sup>a</sup>, C. Pla Terradellas<sup>a</sup> y X. Serra Aracil<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 28 de agosto de 2022; aceptado el 11 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 2 de febrero de 2023

#### PALABRAS CLAVE

Acidosis metabólica;  
Derivación urinaria;  
Cistectomía radical;  
Tumor vesical;  
Bicarbonato;  
Tratamiento

**Resumen** El contacto de la orina con la mucosa de la derivación urinaria (DU) tras la cistectomía radical (CR) produce diversos intercambios iónicos que promueven el desarrollo de la acidosis metabólica (AM). Esta alteración es una causa frecuente de reingresos y complicaciones a corto/largo plazo. Realizamos una revisión sistemática sobre la AM en CR con DU ileales, analizando su prevalencia, diagnóstico, factores de riesgo y tratamiento. Llevamos a cabo una revisión de la literatura de artículos publicados en Pubmed® y Cochrane Library antes de mayo de 2022 siguiendo las recomendaciones PRISMA. Se identificaron 421 artículos, de los cuales 25 cumplieron los criterios de inclusión sumando un total de 5.811 pacientes. Los estudios analizados demuestran mucha heterogeneidad en los criterios analíticos de diagnóstico y tratamiento utilizados, pudiendo sesgar los resultados de prevalencia. El desarrollo de la AM es multifactorial, siendo más frecuente su aparición durante el periodo postoperatorio temprano, especialmente en DU con segmentos ileales más largos, con mayor continencia urinaria y en pacientes con insuficiencia renal. La edad avanzada y la diabetes son factores de riesgo relacionados en períodos más tardíos. La AM es la causa más frecuente de segundos o más reingresos hospitalarios. La realización de profilaxis alcalinizante durante 3 meses en pacientes de riesgo podría mejorar estos resultados. Aunque la AM en DU ileales es una alteración conocida, esta revisión revela la necesidad de implementar criterios homogéneos de diagnóstico, monitorización y tratamiento, además de protocolizar estrategias de prevención/profilaxis en pacientes de riesgo.

© 2022 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adominguez@tauli.cat](mailto:adominguez@tauli.cat) (A. Domínguez García).

#### KEYWORDS

Metabolic acidosis;  
Urinary diversion;  
Radical cystectomy;  
Bladder tumor;  
Bicarbonate;  
Treatment

#### Metabolic acidosis after ileal urinary diversion and radical cystectomy. Do we know as much as we believe? A systematic review

**Abstract** Urine contact with the mucosa of the urinary diversion (UD) after radical cystectomy (RC) produces different ion exchanges that favor the development of metabolic acidosis (MA). This phenomenon is a frequent cause of hospital readmission and short/long-term complications. We performed a systematic review of MA in RCs with ileal UD, analyzing its prevalence, diagnosis, risk factors and treatment. We systematically searched Pubmed® and Cochrane Library for original articles published before May 2022 according to PRISMA guidelines. A total of 421 articles were identified. We selected 25 studies that met the inclusion criteria involving 5811 patients. Obtaining precise data on the prevalence of MA is difficult, largely due to the heterogeneity of the diagnostic criteria used given the diversity of studies analyzed. Development of MA is multifactorial. In the early period, MA is more prevalent in patients with UD with longer ileal segments, better urinary continence, and impaired renal function. Age and diabetes are risk factors associated with MA in later periods. MA is the most common cause of second or more hospital readmissions. Prophylaxis with oral bicarbonate for three months in patients at risk could improve these results. Although MA after ileal UD is a well-known condition, this review highlights the need to implement homogeneous criteria for the diagnosis, follow-up, and treatment, in addition to protocolizing prevention/prophylaxis strategies in patients at risk.

© 2022 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La cistectomía radical (CR) es el tratamiento oncológico de elección en pacientes con tumores vesicales que infiltran la capa muscular y de tumores no músculo-invasivos recidivantes y/o refractarios a tratamiento intravesical<sup>1,2</sup>. En la práctica clínica habitual el segmento anatómico más utilizado para confeccionar la derivación urinaria (DU) es el íleon distal. La mucosa intestinal de la DU es semipermeable y metabólicamente activa. Su contacto con la orina facilita la activación de diferentes mecanismos de transporte y difusión, dando lugar a diversas alteraciones hidroelectrolíticas. La más conocida es la acidosis metabólica (AM).

Las particularidades iónicas de la AM dependerán del momento de aparición y de las características de la orina. Inicialmente, en el postoperatorio inmediato, la orina es hiposmolar por la baja ingesta de sal. Su contacto con la mucosa ileal puede desarrollar un síndrome de pérdida de sal, que evolucionará hacia una AM hipoclorémica e hipertotasémica<sup>3,4</sup>. Con un mayor tiempo de evolución se produce la absorción de amonio y cloro de la orina a través de la mucosa del reservorio intestinal y la secreción urinaria de potasio y bicarbonato<sup>5</sup>, generando un estado de AM hiperclorémica sin elevación del anión GAP<sup>3</sup>.

La etiología de la AM es muy heterogénea y dependerá de varios factores, como el tipo de DU ileal realizada, la longitud de íleon utilizada, el tiempo transcurrido tras la CR, las características de la orina, la función renal y otros factores propios del paciente. Aunque es una entidad conocida, habitualmente tiende a ser infradiagnosticada, causando complicaciones a largo plazo. Estados de acidosis crónica mantenidos pueden desarrollar eventos vasculares, sarcopenia, alteraciones en el metabolismo óseo, aumento de fracturas y mortalidad<sup>6,7</sup>. Entender mejor esta afección

facilitaría un diagnóstico precoz y un tratamiento óptimo para poder disminuir su morbilidad<sup>8</sup>.

## Objetivo

Nuestro objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la AM en las CR con DU ileales, analizando su prevalencia y diversos parámetros relacionados con su etiología, diagnóstico y tratamiento.

## Adquisición de la evidencia

### Búsqueda en la literatura

Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura existente publicada previamente a mayo de 2022 mediante Pubmed® y Cochrane Library, siguiendo las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)<sup>9</sup>. Los resultados fueron revisados según la declaración STARD<sup>10</sup>. Las palabras clave utilizadas fueron (*[urinary diversion]* OR *[ileal conduit]* OR *[neobladder]* OR *[radical cystectomy]*) AND (*metabolic acidosis*). Se incluyeron estudios originales donde cualquier aspecto relacionado con AM estuviera detallado<sup>11</sup>.

Las medidas principales estudiadas fueron la prevalencia de AM y los métodos diagnósticos utilizados. Las medidas secundarias incluyeron factores de riesgo, reingresos hospitalarios, profilaxis y necesidad de tratamiento alcalinizante.

### Criterios de inclusión y exclusión

Dos autores de forma independiente (A. D. y J. M.) asesaron sobre la elegibilidad de los artículos seleccionados y

las diferencias fueron discutidas con un tercer investigador (X. S.). La elegibilidad de los estudios fue definida mediante los criterios PICO: pacientes adultos con tumor vesical, enfermedad funcional vesical o traumáticos (*patients*) sometidos a CR con DU ileales (*intervention*) comparándolo con diferentes tipos de DU, controles sanos o sin comparador (*comparators*) evaluando la AM (*outcome*) en estudios prospectivos, retrospectivos o transversales.

Se incluyeron estudios publicados en inglés o español, CR con DUs ileales y que describieran la prevalencia de AM. Se excluyeron los estudios que no cumplieran los criterios de inclusión, series de casos y revisiones, estudios con experimentación animal, resúmenes que formaban parte de congresos, comunicaciones orales o editoriales y los realizados en población pediátrica.

Para evaluar la calidad de los estudios observacionales y el riesgo de sesgo se utilizó la escala de Newcastle-Otawa<sup>12</sup>.

## Síntesis de la evidencia

### Selección y características de los estudios

Se registraron un total de 421 artículos publicados, de los cuales finalmente 25 fueron seleccionados<sup>4,13–36</sup> (tabla 1). Se identificaron un total de 5.811 pacientes repartidos en 16 trabajos retrospectivos<sup>4,13–15,17,18,20,21,24–26,28,30,31,33,36</sup>, 2 transversales<sup>19,22</sup> y 7 prospectivos<sup>16,23,27,29,32,34,35</sup>. El diagrama de flujo del programa de selección se detalla en la figura 1.

### Prevalencia de acidosis metabólica

Ocho artículos describen tasas de AM durante los 3 primeros meses postoperatorios<sup>13,23,28,30,31,33,35,36</sup> y 19 lo hacen transcurrido como mínimo un año<sup>4,14–22,24–26,28–30,33–35</sup>. El desglose de la prevalencia por tiempo de evolución se describe en la tabla 2.

Dependiendo del tiempo de seguimiento, la prevalencia observada es la siguiente:

- Menos de un mes: entre el 14,8% y el 67,8% en conductos ileales (CI)<sup>13,23,30</sup> y entre el 0% y 58% en neovejigas<sup>23,28,30,31,34,35</sup>.
- Entre uno y 3 meses: entre el 17,2% y el 28,5% en CI<sup>4,13</sup> y entre el 0% y 70% en neovejigas<sup>4,15,26,31,33–36</sup>.
- Entre 3 meses y el primer año: entre el 2% y el 17,2% en CI<sup>24,30,32</sup> y entre el 1% y el 32,5% en neovejigas<sup>15,26,28,30,32,33,35</sup>.
- Entre uno y 2 años: entre el 2% y el 10,2% en CI<sup>24,30,32</sup> y entre el 1% y el 57% en neovejigas<sup>18,22,28–30,32,33,35</sup>.
- Entre 2 y cinco años: entre 1,38% y 44% en neovejigas<sup>16,20,25,28,29</sup>.
- Más de 5 años: entre el 7,8% y 9% en CI<sup>14,17</sup> y entre el 3,2% y el 53% en neovejigas<sup>19,21,27</sup>.

### Métodos diagnósticos

Dieciocho publicaciones, con un total de 4.885 pacientes, describieron la técnica empleada para su diagnóstico<sup>4,13,14,16,17,19,20,23,24,26–31,33–35</sup>. El resto destacaron

la presencia de AM leve/moderada/grave sin explicar ninguna metodología<sup>15,18,21,25,32,34,36</sup>. Solo 7 artículos puntualizan si existe un estado de AM hiper/hipoclorémica<sup>4,13–15,19,22,29</sup>.

Diez artículos realizaron el diagnóstico mediante una gasometría venosa<sup>4,13,14,23,24,27,28,30,33,34</sup>. Encontramos hasta 6 medidas diferentes de valores de corte de bicarbonato o de exceso de base (EB) empleados para la definición de AM. Los niveles de bicarbonato por debajo de 21 mmol/l<sup>27,30</sup> o 20 mmol/l<sup>14,24</sup> fueron los valores más repetidos, encontrándose solo en 2 artículos cada uno.

Ocho estudios obtuvieron la muestra por vía arterial<sup>16,17,19,20,26,29,31,35</sup>. Un autor abogó por la obtención de sangre a partir del capilar arterial de la oreja<sup>16</sup>. El resto utilizaron una gasometría arterial<sup>17,19,20,26,29,31,35</sup>. Todos coinciden en definir la AM con valores de pH inferiores a 7,35, pero difieren en los valores de bicarbonato o EB predeterminados para realizar el diagnóstico. Tres de los trabajos utilizaron el nomograma ácido-base de Siggard-Anderson<sup>16,17,20</sup>.

### Factores relacionados con la aparición de acidosis metabólica

#### Longitud del segmento intestinal y tipo de derivación

Siete publicaciones, con un total de 583 pacientes, estudiaron el impacto que tiene la longitud del segmento ileal utilizado en la aparición de la AM<sup>4,13,15,17,30,32,35</sup>. Tres de ellos objetivaron tasas mayores al utilizar segmentos más largos<sup>4,15,35</sup>. Studer et al.<sup>15</sup> analizaron 100 neovejigas de baja presión. La prevalencia de AM fue del 25% en aquellas con longitud menor a 38 cm. Esta cifra aumentó progresivamente hasta el 45% y el 70% en los segmentos de 40 cm y 45–60 cm, respectivamente. Nieuwenhuizen et al.<sup>4</sup> obtuvieron tasas del 17,2% en 118 CI, del 23,8% en 51 derivaciones continentales cateterizables tipo Indiana (derivación colónica) y del 25,5% en 62 neovejigas. Ambos estudios no especificaron si estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Bancevic et al.<sup>35</sup> compararon 37 neovejigas de 50–70 cm con 44 neovejigas de 25–35 cm (reservorio tipo Belgrade). Además de observar una mayor capacidad del reservorio en el primer grupo, también aumentó de forma significativa la tasa de acidosis a los 12 (32,5% vs. 2,5%, p = 0,001) y 15 meses (37,8% vs. 2,5%, p = 0,001).

Por contra, 4 trabajos obtuvieron datos opuestos<sup>13,17,30,32</sup>. Kawakita et al.<sup>17</sup> describieron tasas del 5% en 20 reservorios continentales tipo Kock (con 80 cm de ileón), del 33% en 15 reservorios continentales tipo Indiana (con colon ascendente y segmento ileocecal) y del 9% en 11 CI, sin encontrar diferencias entre los grupos, con un seguimiento mayor a 3 años. Cho et al.<sup>30</sup> tampoco evidenciaron diferencias al estudiar 58 neovejigas y 25 CI el primer mes (31% vs. 14,8%, p = 0,1) ni tampoco en 48 neovejigas y 20 CI al año de la cirugía (22,9% vs. 10%, p = 0,2). Castro et al.<sup>13</sup> analizaron 28 CI y observaron que los pacientes con DU de mayor longitud estaban igualmente distribuidos entre los pacientes con y sin AM (59% vs. 57%, respectivamente). Presicce et al.<sup>32</sup> observaron un 2% de AM en 43 CI, respecto al 1% encontrado

Tabla 1 Estudios seleccionados para la revisión sistemática

Estudio	Año	Tipo de estudio	Número total pacientes	Número de pacientes y tipo de derivación	Tipo de intestino	Método diagnóstico	Criterios diagnósticos de AM	Tiempo de seguimiento	Diagnósticos de AM (rango) o media ± DE	Profilaxis Reingresos	Tratamiento alcalinizante
Castro et al. <sup>13</sup>	1970	Retrospectivo	28	28 Conductos ileales	Íleon distal Venoso	Bicarbonato < 24 mmol/l	14 días (67,8%)	19/28	NC	NC	10/28 (35,7%)
Jahson et al. <sup>14</sup>	1993	Retrospectivo	51	51 Conductos ileales	Íleon distal Venoso	Bicarbonato < 20 mmol/L	3 meses 115 (50-226) 4/51 (7,84%)	8/28 (28,5%)	NC	NC	6/28 (21,4%) NC
Studer et al. <sup>15</sup>	1995	Retrospectivo	100	100 Neovejigas (Studer)	Íleon distal NC	NC	27 (3-96) meses	longitud: 30-38 cm; NC (25%)	Durante 3 meses	6/100 (6%)	3/100 (3%)
Poulsen et al. <sup>16</sup>	1996	Prospectivo	48	32 Neovejigas 16 controles ... sanos	Íleon distal Arterial	Nomograma Siggard-Arnderson	24 meses	14/32 (44%)	No	NC	NC
Kawakita et al. <sup>17</sup>	1996	Retrospectivo	46		Arterial	Nomograma Siggard-Arnderson		0/16 (0%)	Total: 7/46 (15%)	NC	NC
										Reservorio de Kock: 62,1 ± 5,8 meses	Reservorio de Kock: 1/20 (5%)
										Reservorio tipo Indiana: 36,3 ± 4,5 meses	Reservorio tipo Indiana: 5/15 (33%)
										Conducto ileal: 62,9 ± 15,4 meses	Conducto ileal: 1/11 (9%)

Tabla 1 (*continuación*)

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Año	Tipo de estudio	Número total pacientes	Número de pacientes y tipo de derivación	Tipo de intestino	Método diagnóstico	Criterios diagnósticos de AM	Tiempo de seguimiento	Diagnósticados de AM (rango) o media ± DE	Profilaxis	Reingresos	Tratamiento alcalinizante
Marangella et al. <sup>22</sup>	2007	Transversal	56	30 neovejigas Camey II 26 Controles sanos	Íleon distal	NC	Bicarbonato <23 mmol/l y/o pH <7,35	1,94 años	17/30 (57%)	NC	NC	NC
Mattei et al. <sup>23</sup>	2008	Prospectivo	54	37 Neovejigas	Íleon distal	Venoso	EB <-2 mmol/l	5 días	0/26 (0%)	Grupo con catéter: 5/29 (17%)	NC	5/29 (17%)
Shimko et al. <sup>24</sup>	2011	Retrospectivo	1.057	17 conductos ileales 1.045 conductos ileales	Íleon distal	Venoso	Grup sin catéter: 10/25 (40%)	No	10/25 (40%)	10/25 (40%)	NC	10/25 (40%)
Hautmann et al. <sup>33</sup>	2011	Retrospectivo	923	12 Colon derivaciones urinarias heterotópicas	Colon	Venoso	Bicarbonato <20 mmol/l años)	108/1057 (10,2%)	108/1057 (10,2%)	NC	NC	NC
Neuzillet et al. <sup>25</sup>	2011	Retrospectivo	329	923 neovejigas	Íleon distal	Venoso	o necesidad de tratamiento	72 (3-267) meses	3 meses: NC (70%)	No	11/923 (1,2%)	NC (70%)
Harranz et al. <sup>26</sup>	2015	Retrospectivo	895	329 neovejigas 519 neovejigas	Íleon distal	Arterial	pH <7,35 o bicarbonato <24 mmol/l	1 año: 307/923 (33%)	44/329 (15%)	No	NC	44/329 (15%)

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Año	Tipo de estudio	Número total pacientes	Número de pacientes y tipo de derivación	Tipo de intestino	Método diagnóstico	Criterios diagnósticos de AM	Tiempo de seguimiento Mediana (rango) o media ± DE	Diagnósticados de AM	Profilaxis	Reingresos	Tratamiento alcalinizante
Bancevic et al. <sup>35</sup>	2016	Prospectivo	77	37 neovejigas de 50-70 cm 40 neovejigas de 25-35 cm	íleon distal	Arterial	pH < 7,35 o bicarbonato < 22 mmol/l	15 meses	Longitud 50-70 cm: 14/37 (37,8%) longitud 25-35 cm: 1/40 (2,5%)	NC	NC	NC
Kim et al. <sup>28</sup>	2016	Retrospectivo	123	123 Neovejigas (Studer)	íleon distal	Venoso	Bicarbonato < 22 mEq/l	2 años (52%)	1 mes: 69/143 (49%) 3 meses: 24/143 (19,5%) 1 año: 2/143 (1,4%) 2 años: 9/74 (12,1%)	Durante 3 meses	NC	NC
Yadav et al. <sup>29</sup>	2016	Prospectivo	42	42 neovejigas	íleon distal	Arterial	pH < 7,35 o bicarbonato < 22,5 mmol/l	6 meses	3/42 (7,1%)	Durante 6 meses	0/42 (0%)	3/42 (7,1%)
Cho et al. <sup>30</sup>	2017	Retrospectivo	95	62 neovejigas 33 conductos ileales	íleon distal	Venoso	Bicarbonato < 21 mmol/l	1 año	En el total de pacientes: 1 mes: 22/95 (23,2%) 1 año: 13/68 (19,1%)	No	NC	En el total de pacientes: 1 mes: 3/95 (3,5%) 1 año: 6/68 (8,8%)

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Año	Tipo de estudio	Número total pacientes	Número de pacientes y tipo de derivación	Tipo de intestino	Método diagnóstico	Criterios diagnósticos de AM	Tiempo de seguimiento	Diagnósticos de AM	Profilaxis	Reingresos	Tratamiento alcalinizante
Mahmoud et al. <sup>27</sup>	2017	Prospectivo	240	100 neovejigas con tratamiento alcalinizante 100 neovejigas sin tratamiento alcalinizante	íleon distal	Venoso	Bicarbonato < 21 mmol/l	7 años	21/100 (21%)	Durante todo el seguimiento	0/100 (0%)	...
No aleatorizado								7,3 años	32/100 (32%)	Durante 3 meses	0/100 (0%)	NC
Schulz et al. <sup>16</sup> Müller et al. <sup>21</sup>	2019 2020	Retrospectivo Retrospectivo	103 345	103 neovejigas 345 neovejigas	íleon distal	Arterial	pH < 7,35 y EB < -2,5 mmol/l	50 días En rehabilitación: 29 días	16/103 (15,5%) 200/345 (58%)	NC No	NC NC	16/103 (15,5%) 156/345 (45,2%)
Presicce et al. <sup>32</sup>	2020	Prospectivo	210	167 neovejigas 43 conductos ileales	íleon distal	NC	Posrehabilitación: 50 días	83/345 (24,1%) 30 ± /22 meses	NC Total: 3/210 (1,4%)	NC	NC	299/345 (86,7%) Neovejigas: 2/167 (1%) Conductos ileales: 1/43 (2%)

AM: acidosis metabólica; DE: desviación estándar; NC: no comentado.

**Tabla 2** Prevalencia de acidosis metabólica dependiendo del tipo de derivación urinaria y el tiempo transcurrido tras la cistectomía radical

Tiempo	Prevalencia								
	Conductos ileales		Neovejigas		No especificado				
	Estudio	N AM/N total (%)	Tiempo	Estudio	N AM/N total (%)				
5 días									
14 días	Castro et al.	19/28 (67,8%)	14 días	Bancevic et al. Bancevic et al. Müller et al. Studer et al. (2006) Cho et al. Kim et al. Nieuwenhuijzen et al.	SP 0/37 (0%) BP 4/40 (10%) 200/345 (58%) 9/482 (1,9%) 18/58 (31%) 69/143 (52%) 28/102 (27,4%)	14 días 14 días 29 días < 30 días 1 mes 1 mes > 1 mes	Mattei et al. Mattei et al.	Con catéter: 5/29 (17%) Sin catéter: 10/25 (40%)	5 días 5 días
1 mes	Cho et al. Nieuwenhuijzen et al.	4/27 (14,8%) 19/93 (20,4%)	1 mes > 1 mes	Studer et al. (1995) Studer et al. (1995) Studer et al. (1995) Studer et al. (2006) Schulz et al. Müller et al.	G1: NC (25%) G2: NC (45%) G3: NC (70%) 21/482 (4,4%) 16/103 (15,5%) 83/345 (24,1%)	> 1 mes > 1 mes > 1 mes > 1 mes 50 días 50 días	Harraz et al.	12/895 (1,3%)	< 3 meses
3 meses	Castro et al.	8/28 (28,5%)	3 meses	Bancevic et al. Bancevic et al. Hautmann et al.	BP 0/40 (0%) SP 4/37 (10,8%) NC (70%)	3 meses 3 meses 3 meses	Harraz et al.	12/895 (1,3%)	< 3 meses
6 meses				Bancevic et al. Bancevic et al. Hautmann et al. Cho et al. Presticce et al.	BP 1/40 (2,5%) SP 4/37 (10,8%) 307/923 (33%) 11/48 (22,9%) 2/167 (1%)	6 meses 6 meses 1 año 1 año 1 año	Harraz et al.	11/895 (1,2%)	< 3 meses
1 año	Shimko et al. Cho et al. Presticce et al.	108/1045 (10,2%) 2/20 (10%) 1/43 (2%)	1 año 1 año 1 año	Bancevic et al. Bancevic et al. Bancevic et al. Kim et al. Yadav et al. Bancevic et al. Bancevic et al. Papadopoulos et al. Marangella et al. Kim et al. Poulsen et al. Yadav et al. Miyake et al. Neuzillet et al.	BP 1/40 (2,5%) SP 12/37 (32,5%) 24/143 (19,5%) 3/42 (7,1%) BP 1/40 (2,5%) SP 14/37 (37,8%) 4/50 (8%) 17/30 (57%) 9/74 (12,1%) 14/32 (44%) 1/42 (1,38%) 7/18 (38,9%) 44/329 (15%)	6 meses 6 meses 1 año 1 año 1 año 1 año 1 año 1,25 años 1,25 años 1,5 años 1,94 años 2 años 2 años 2,3 años 4,4 años 4,9 años	Harraz et al.	11/895 (1,2%)	< 3 meses
2 años									
> 5 años	Kawakita et al.	1/11 (9%)	5,24 años	Sevin et al. Mahmoud et al. Mahmoud et al. Pfizemmaier et al.	61/116 (53%) P1a: 21/100 (21%) P3m: 32/100 (32%) 3/94 (3,2%)	6-4 años 7 años 7,3 años 9 años			
	Johnson et al.	4/51 (7,84%)	9,58 años						

AM: acidosis metabólica; BP: Belgrade pouch 25-35 cm ileón; G1: neovejiga con 30-38 cm; G2: neovejiga entre 45-60 cm; N: número de pacientes; NC: no commentado; P1a: profilaxis álcalinizante 1 año; P3m: profilaxis álcalinizante 3 meses; SP: Standard pouch (50-70 cm ileón).

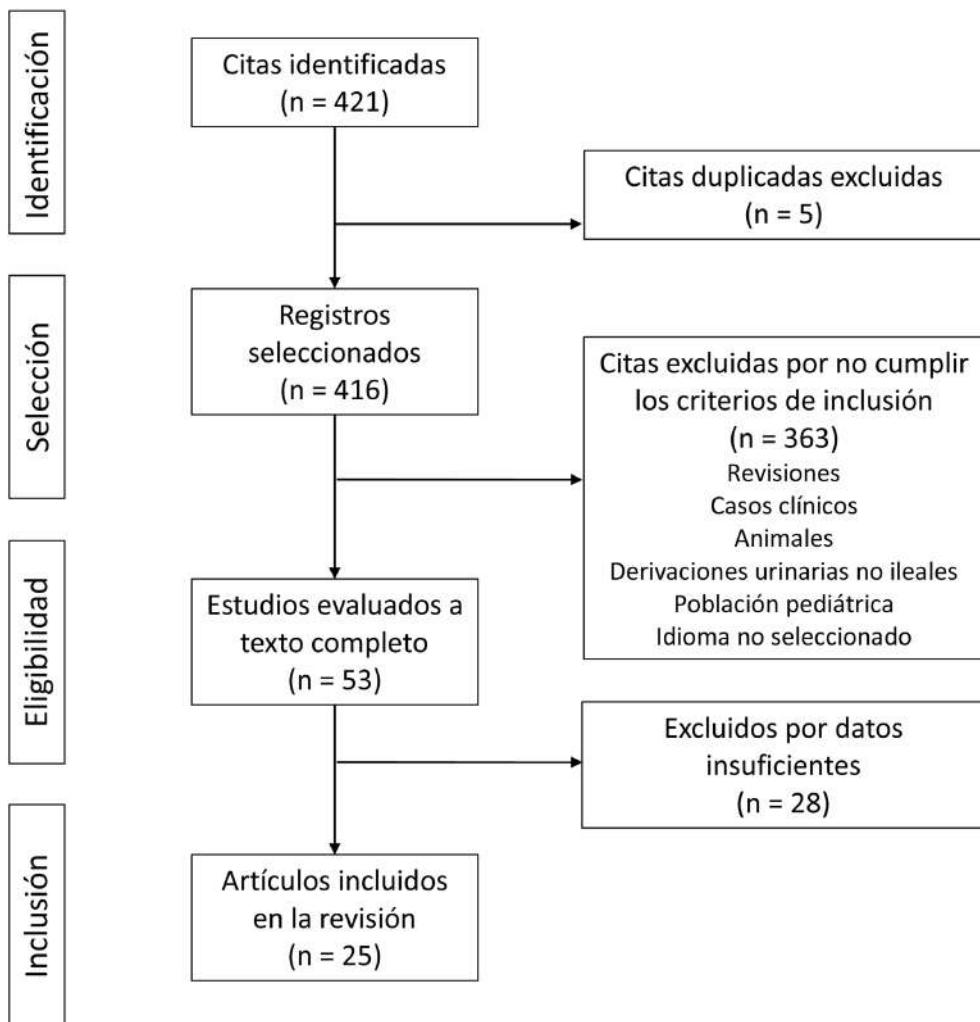


Figura 1 Diagrama de flujo del programa de selección de artículos según las guías PRISMA.

en 167 neovejigas. En estos 2 últimos estudios tampoco se realizó un análisis estadístico comparativo.

#### Tiempo tras la realización de la derivación urinaria

Seis estudios, con un total de 1.514 pacientes, analizaron el efecto del tiempo transcurrido tras la CR en la aparición y progresión de la AM<sup>13,28,30,31,33,35</sup>. Cinco de estas publicaciones fueron retrospectivas y observaron una disminución progresiva de la prevalencia<sup>13,28,30,31,33</sup>. Kim et al.<sup>28</sup> estudiaron 123 neovejigas con tasas del 52% de AM el primer mes, 19,5% el primer año y 7,30% al año siguiente. Cho et al.<sup>30</sup> también obtuvieron una disminución de prevalencia en 62 neovejigas (31% el primer mes y 14,8% el primer año) y en 33 CI (del 22,9% al 10% durante el mismo periodo de tiempo).

Hautmann et al.<sup>33</sup> redujeron del 70% perioperatoriamente al 33% el año posterior en 923 neovejigas. Castro et al.<sup>13</sup> pasaron del 67,8% en los primeros 14 días postoperatorios al 28,5% en los 3 meses en 28 CI. Müler et al.<sup>31</sup> estudiaron la evolución de la AM entre el periodo de prerrehabilitación (29 días) y posrehabilitación (50 días) en 345 neovejigas, con una disminución del 58% al 24,1%, respectivamente.

El estudio prospectivo de Bancevic et al. fue el único que observó un aumento progresivo de AM del 0% en los primeros 14 días al 37,8% a los 15 meses en las neovejigas que tenían una mayor capacidad (empleando 50-70 cm de íleon terminal)<sup>35</sup>. Estos resultados contrastan con los obtenidos en este mismo estudio en las neovejigas que utilizaron una menor longitud intestinal (25-35 cm), que disminuyeron las tasas de AM del 10% al 2,5% en el mismo periodo de tiempo.

## Otros factores de riesgo

La función renal fue estudiada en 9 artículos<sup>13,16,19,20,22,28–31</sup>. Cuatro observaron niveles de creatinina más elevados en pacientes con AM<sup>13,20,22,31</sup>. Marangella et al.<sup>22</sup> observaron una relación directa entre los valores estimados de filtrado glomerular renal (eFGR) y pH ( $r=0,416$ ,  $p<0,005$ ). Miyake et al.<sup>20</sup> demostraron una correlación negativa entre valores de creatinina y pH ( $p<0,0001$ ), EB ( $p<0,0001$ ) y  $\text{PaCO}_2$  ( $p=0,0077$ ). Tres artículos no observaron correlación entre AM y la función renal<sup>16,19,29</sup>.

Solo 3 estudios realizaron un estudio multivariante para estudiar los factores de riesgo relacionados con la AM<sup>28,30,31</sup> analizando un total de 566 CR (tabla 3). Todos ellos concluyeron que la función renal es un factor de riesgo independiente en el primer mes postoperatorio. Cho et al.<sup>30</sup> estimaron que un menor valor de eFGR se asociaba a AM al primer mes y al primer año de la CR. Esta asociación solo fue demostrada en el estudio multivariante en el primer mes postoperatorio, señalando una correlación entre los niveles de creatinina respecto a los valores de pH ( $r^2=0,19$ ;  $p<0,001$ ) y bicarbonato ( $r^2=0,23$ ;  $p<0,001$ ). En el trabajo de Müller et al.<sup>31</sup> tanto los valores de creatinina mayores a 1 mg/dl como las pérdidas de orina menores de 1.000 g en la prueba del pañal de 24 horas tuvieron impacto en el desarrollo de AM el primer mes. También Kim et al.<sup>28</sup> revelaron que un eFGR > 50 ml/min fue el único factor independiente asociado al primer mes postoperatorio. Si bien observaron casos de AM severa más frecuentemente en los pacientes con insuficiencia renal hasta el primer año, no existieron diferencias en los valores de bicarbonato a los 2 años. La diabetes mellitus fue el único factor independiente de AM durante el primer año, mientras que la edad y la diabetes lo fueron a los 2 años, tras ajustar por función renal preoperatoria. Ningún otro artículo hace referencia a estos 2 factores de riesgo.

## Reingresos hospitalarios

Siete publicaciones con 2.819 pacientes hicieron referencia a los reingresos por AM con tasas que alcanzan máximo hasta el 6,2%<sup>4,15,26,27,29,33,34</sup>. Tres estudios no observaron ingresos por alteraciones metabólicas<sup>21,27,29</sup>, 2 de los cuales realizaron tratamiento profiláctico postoperatorio<sup>27,29</sup>.

Harraz et al.<sup>26</sup> analizaron cuáles fueron las causas de reingreso hospitalario dependiendo del momento en el que se produjeron. Para ello, estudiaron 895 CR, de las cuales el 58% eran neovejigas. La AM constituyó el 11,3% de las razones de un primer reingreso, siendo la causa más frecuente a partir de la segunda (20,5%) o más readmisiones (13,6%). Los autores no encontraron diferencias significativas entre el reingreso por AM antes y después de los 3 meses (52,2% vs. 47,8%,  $p=0,369$ ).

## Profilaxis

Seis trabajos realizaron profilaxis postoperatoria<sup>15,26–29,34</sup>, 2 no la efectuaron<sup>16,21</sup> y el resto no hacen referencia a este apartado. Cuatro de los estudios que completaron un tratamiento profiláctico lo realizaron durante los 3 primeros meses<sup>15,27,28,34</sup>, uno durante 6 meses<sup>29</sup> y 2 durante todo el

tiempo de seguimiento del estudio<sup>26,27</sup>. Todos ellos utilizaron bicarbonato sódico oral.

Mahmoud et al.<sup>27</sup> compararon el impacto de la profilaxis en un estudio prospectivo no aleatorizado con 200 neovejigas, donde la mitad recibió tratamiento alcalinizante 3 meses y el resto lo continuó indefinidamente. Con un tiempo de seguimiento mayor de 7 años, no encontraron diferencias en los datos de prevalencia de ambos grupos (32% vs. 21%, respectivamente;  $p=0,07$ ) y tampoco observaron ningún ingreso por AM grave.

## Tratamiento alcalinizante

Trece estudios con un total de 2.354 pacientes requirieron realizar tratamiento alcalinizante<sup>4,13,15,18,20,23,25,29–31,33,36</sup> (tabla 4). Solo 5 describen los criterios analíticos para iniciarlos<sup>19,23,29–31</sup>, siendo el EB < -2,5 mmol/l el valor más repetido solo en 2 de ellos<sup>19,31</sup>. Doce autores utilizaron bicarbonato sódico oral<sup>4,15,18,20,23,25,26,29–31,33,34</sup> y solo uno usó citrato potásico<sup>19</sup>. Dos trabajos necesitaron tratamiento a pesar de realizar profilaxis alcalinizante previamente<sup>15,29</sup>.

En los primeros 3 meses postoperatorios se llegaron a tratar del 3% al 86,7% del total de CR<sup>4,13,15,23,30,31,33,36</sup>, entre el primer y segundo año entre el 7,1% y el 67%<sup>18,19,29,30,33</sup> y más allá de los 2 años se trataron entre el 1,38% y el 37% de pacientes<sup>19,20,25,29</sup>.

## Discusión

La AM es una alteración metabólica frecuente en CR con DU ileales, en las que intervienen diferentes factores para su aparición. Si bien es una complicación descrita en la literatura desde hace más de 50 años, advertimos que el 80% de los artículos analizados fueron publicados a partir del año 2000. Esto evidencia un mayor interés en el colectivo urológico, posiblemente influido por la creciente evidencia publicada sobre los inconvenientes originados por estados mantenidos de acidosis<sup>7</sup>. Hasta la fecha esta es la primera revisión sistemática realizada sobre diferentes aspectos relacionados con la AM.

La prevalencia de la AM parece aumentar en DU que utilicen segmentos ileales más largos, al disponer de una superficie mayor para el intercambio iónico. Aunque globalmente se observan mayores tasas en neovejigas que en CI, pocos estudios han analizado conjuntamente ambos tipos de derivación, y los resultados son dispares debido al bajo número de pacientes<sup>4,30,32</sup>. En las neovejigas normalmente existe un aumento progresivo de la capacidad en los primeros meses postoperatorios, hecho que favorece una mayor superficie de intercambio<sup>15,35</sup>. Aquellos reservorios con mayor volumen y función continente tendrán tasas más elevadas de AM<sup>15,31,35</sup>. Hasta ahora se desconoce si las diferentes conformaciones anatómicas desarrolladas en los diversos tipos de neovejiga existentes pueden tener impacto en la prevalencia. De la misma forma, también ignoramos el impacto que puede tener el íleo paralítico en la motilidad intestinal del reservorio, su efecto en la evacuación de la orina y si este facilitase el desarrollo de AM<sup>13</sup>.

Las alteraciones del equilibrio ácido-base son más frecuentes en estados iniciales postoperatorios<sup>8,10,23,25,26,28</sup>,

Tabla 3 Publicaciones que realizaron un estudio multivariante valorando los factores de riesgo de acidosis metabólica

Estudio	Número de pacientes y tipo de DU	Variable	Estudio multivariante					
			Un mes postoperatorio		Un año postoperatorio		2 años postoperatorios	
			OR (IC 95%) o HR (IC 95%)	p	OR (95% IC) o HR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Kim et al.	123 neovejigas	Función renal (insuficiencia vs. normal)	<b>OR 3,87 (1,02-14,65)</b>	<b>0,046</b>	<b>OR 1,59 (0,41-6,14)</b>	<b>0,497</b>	<b>OR 3,08 (0,2-4,61)</b>	<b>0,414</b>
		Edad (variable continua)	OR 1,00 (0,96-1,04)	0,749	OR 0,98 (0,93-1,02)	0,42	<b>OR 1,12 (1,01-1,26)</b>	<b>0,034</b>
		Diabetes (sí vs. no)	OR 1,5 (0,98-14,27)	0,466	<b>OR 6,68 (1,86-17,34)</b>	<b>0,002</b>	<b>OR 7,62 (1,16-49,9)</b>	<b>0,034</b>
Cho et al.	62 neovejigas 33 conductos ileales	Edad (variable continua)	HR 1,0 (0,94-1,08)	0,9	HR 1,10 (1,0-1,22)	0,1	...	...
		eFGR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<b>HR 0,94 (0,91-0,98)</b>	<b>0,002</b>	HR 0,96 (0,92-1,0)	0,06	...	...
		Edad (variable continua) Creatinina (> 1 mg/dl vs. < 1 mg/dl)	OR 0,993 (0,950-1,038) <b>OR 2,612 (1,340-5,093)</b>	0,750	...	...	...	...
Muller et al.	345 neovejigas	Diabetes (Sí vs. No)	OR 0,900 (0,312-2,595)	0,845	...	...	...	...
		Pérdidas en pad test de 24 h de 999 g o menos (sí vs. no)	<b>OR 2,585 (1,255-5,324)</b>	<b>0,010</b>	...	...	...	...

DU: derivación urinaria; eFGR: filtrado glomerular renal estimado; HR: hazard ratio; OR: odds ratio.

Se resaltan en negrita los resultados estadísticamente significativos.

especialmente tras la retirada de los catéteres ureterales y de la sonda vesical (en neovejigas) por el de contacto de la orina con la mucosa. La capacidad absorbiva en la DU parece disminuir con el tiempo<sup>13,28,30,33</sup> y se ve reflejada en la disminución progresiva de incidencia de AM y la necesidad de tratamiento. Aunque el mecanismo no está bien establecido, se teoriza que puede deberse a una atrofia, fibrosis o disminución de las microvellosidades intestinales, o a un deterioro de su capacidad de absorción tras largas exposiciones a la orina<sup>17,28,30</sup>. Dichos cambios son multifactoriales y se producen a lo largo del primer año de la cirugía<sup>30</sup> y pueden alargarse más allá de los 2 años<sup>17,28</sup>, aunque se desconoce hasta cuándo continúa existiendo intercambio iónico en el reservorio urinario<sup>24</sup>. Diversos autores recomiendan realizar controles regulares durante el primer año y de forma semestral hasta los 5 años<sup>37,38</sup>. Aun así encontramos neovejigas que mantienen tasas de AM superiores al 20% con más de un lustro de seguimiento<sup>21,27</sup>, por lo que sería prudente mantener la monitorización a largo plazo en pacientes de riesgo.

La función renal es la causa más relacionada con la aparición de AM en el primer mes postoperatorio<sup>13,17,28,30,31</sup>. Los

pacientes con insuficiencia renal (IR) no son capaces de compensar la AM producida en la fase temprana, por lo que la realización de neovejigas no está recomendada en estos pacientes. Además, la retirada prematura de los catéteres puede aumentar la necesidad de tratamiento alcalinizante, incluso sin existir alteraciones de la función renal<sup>23</sup>. Aunque la edad avanzada y la diabetes parecen influir más los 2 primeros años<sup>28</sup>, no podemos obviar el impacto que puede tener la función renal a más largo plazo, dado que el 15% de los pacientes con IR crónica puede desarrollar AM y esta cifra aumenta a medida que disminuye el eFGR (particularmente por debajo de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>39</sup>. Además, hasta el 72% de los pacientes cistectomizados pueden desarrollar IR crónica, llegando a una etapa de IR terminal en el 7,5% de los casos<sup>40</sup>.

Nuestro estudio observa mucha heterogeneidad en los criterios diagnósticos, tanto en la vía utilizada como en los parámetros analíticos utilizados para su determinación, llegando a registrar hasta 14 formas diferentes de diagnóstico entre aquellos artículos que la definieron. Esto ocasiona mucha variabilidad en los datos de prevalencia y puede

**Tabla 4** Estudios que realizaron tratamiento alcalinizante, criterios analíticos para realizarlo y tasa de pacientes tratados

Estudio	Criterios de tratamiento	Tiempo	N AM/n Total	N tratados/N total (%)	Tipo de tratamiento	Profilaxis	Tiempo profilaxis
Castro et al.	NC	14 días	19/28 (67,9%)	10/28 (35,7%)	NC	NC	....
	NC	3 meses	8/28 (28,6%)	6/28 (21,4%)	NC	Sí	3 meses
Studer et al. (1995)	NC	> 1 mes	NC (25%/45%/70%)	3/100 (3%)	Bicarbonato sódico		
Papadopoulos et al.	NC	1,5 años	4/50 (8%)	4/50 (8%)	Bicarbonato sódico	NC	
Pfitzenmaier et al.	EB < -2,5 mmol/l	1 año	NC	NC (67%)	Citrato potásico	NC	....
		9 años	3/94 (3,2%)	NC (37%)	Citrato potásico		
Miyake et al.	AM severa	4,4 años	7/18 (38,9%)	3/18 (16,7%)	Bicarbonato sódico	NC	
Nieuwenhuijzen et al.	NC	> 1 mes	58/237 (24,5%)	20/237 (8,4%)	Bicarbonato sódico	No	....
Mattei et al.	EB < -2mmol/L	5 días	Con catéter: 5/29 (17%)	5/29 (17%)	Bicarbonato sódico	No	....
		5 días	Sin catéter: 10/25(40%)	10/25 (40%)	Bicarbonato sódico		
Hautmann et al.	NC	3 meses	NC (70%)	NC (70%)	Bicarbonato sódico	No	....
	NC	1 año	307/923 (33%)	307/923 (33%)	Bicarbonato sódico		
Neuzillet et al.	NC	4,9 años	44/329 (15%)	44/329 (15%)	Bicarbonato sódico	No	....
Yadav et al.	pH < 7,5 o Bicarbonato < 22,5 mmol/ml	1 año	3/42 (7,1%)	3/42 (7,1%)	Bicarbonato sódico	Sí	6 meses
Cho et al.	Bicarbonato < 15 mmol/ml	1 mes	22/85 (25,9%)	3/85 (3,5%)	Bicarbonato sódico	No	....
		1 año	13/68 (19,1%)	6/68 (8,8%)	Bicarbonato sódico		
Schulz et al.	NC	50 días	16/103 (15,5%)	16/103 (15,5%)	NC	NC	....
Müller et al.	EB < -2,5 mmol/l	29 días	200/345 (58%)	156/345 (45,2%)	Bicarbonato sódico	No	....
		50 días	83/345 (24,1%)	299/345 (86,7%)	Bicarbonato sódico		

AM: acidosis metabólica; EB: exceso de base; N: número de pacientes; NC: no comentado.

inducir a error en la interpretación de resultados. La vía venosa fue el acceso más utilizado en más de la mitad de los ensayos. Este dato concuerda con la buena correlación entre valores arteriales y venosos de pH y bicarbonato, que apoyaría la determinación del bicarbonato venoso como elemento suficiente para el diagnóstico de la AM<sup>41</sup>. Aunque Bakke et al.<sup>42</sup> recomendaron en 2007 cifras de bicarbonato inferiores 21 mmol/l, solo 2 estudios prospectivos utilizaron este criterio 10 años más tarde<sup>27,30</sup>. Dicho valor contrasta con el nivel establecido por las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en pacientes con IR crónica, que optan por valores inferiores a 22 mEq/l<sup>43</sup>. De igual forma, también encontramos una gran pluralidad en los criterios para iniciar tratamiento alcalinizante. Solo 2 autores coinciden en la indicación de tratamiento con cifras de EB < -2,5<sup>19,31</sup>. Por su parte, las guías KDIGO relatan que

el objetivo es mantener niveles de bicarbonato sérico por encima de 22 mEq/l, por lo que valores inferiores a este nivel serían suficientes para iniciar tratamiento<sup>43</sup>. Todos estos hechos refuerzan la idea de que falta establecer parámetros claros para la definición de AM en pacientes sometidos a CR y estandarizar los criterios de tratamiento.

De igual manera, los trabajos analizados respaldan el uso de profilaxis alcalinizante en pacientes con IR preoperatoria<sup>16,27</sup>. En la gran mayoría de casos no sería necesario mantenerla de forma crónica, por lo que sería recomendable realizar una revaloración a los 3 meses tras su inicio para abordar su continuidad<sup>15,27,34</sup>. La elaboración de neovejigas con una longitud óptima, un correcto vaciamiento y una función renal normal serían requisitos recomendables para poder evitar un tratamiento profiláctico<sup>21,27</sup>.

**Tabla 5** Recomendaciones prácticas sobre factores/pacientes de riesgo, criterios diagnósticos, monitorización y profilaxis de la acidosis metabólica en derivaciones urinarias ileales

<b>¿Qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar acidosis metabólica?</b>
Pacientes con derivaciones urinarias con segmentos intestinales largos
Pacientes con derivaciones continentes
Pacientes con neovejigas con importante continencia urinaria precoz
Pacientes con insuficiencia renal
Pacientes de edad avanzada
Pacientes diabéticos
<b>¿Qué debemos tener en cuenta a nivel quirúrgico para evitar la acidosis metabólica?</b>
Es recomendable la utilización de segmentos ileales tan cortos como sea razonablemente posible (idealmente no mayores a 40 cm en neovejigas)
<b>¿Cómo podemos realizar el diagnóstico de la acidosis metabólica?</b>
La realización de una gasometría venosa sería suficiente para su diagnóstico
<b>¿Por debajo de qué nivel de bicarbonato se diagnostica la acidosis metabólica?</b>
La definición de acidosis metabólica no es universal. Frecuentemente se define en niveles de bicarbonato inferiores a 21 mmol/l, aunque las guías KDIGO de nefrología lo sitúa en valores inferiores a 22 mEq/l en pacientes con insuficiencia renal
<b>¿Cuándo deberíamos iniciar los controles analíticos?</b>
Tras la retirada de catéteres y/o sonda vesical (en neovejigas)
<b>¿Cada cuánto deberíamos realizar el seguimiento?</b>
La monitorización del equilibrio ácido-base se debería realizar junto con los controles clínico-radiológicos habituales durante los 5 primeros años, con un estrecho seguimiento en pacientes de riesgo especialmente durante el primer año. Tras los cinco años de la cirugía se recomienda continuar el seguimiento en pacientes de riesgo (edad avanzada, insuficiencia renal y/o diabéticos)
<b>¿En qué pacientes deberíamos realizar profilaxis alcalinizante?</b>
En pacientes con insuficiencia renal preoperatoria.
<b>¿Con qué tratamiento podemos realizar la profilaxis?</b>
Con bicarbonato sódico vía oral
<b>¿Cuándo deberíamos iniciar la profilaxis?</b>
Previa a la retirada de catéteres ureterales y/o sonda vesical
<b>¿Cuánto tiempo deberíamos realizar la profilaxis?</b>
Tres meses serían suficientes para completar el tratamiento profiláctico. Si tras los 3 meses persiste la acidosis, se puede mantener el tratamiento profiláctico hasta los 6 meses

Esta revisión no está exenta de limitaciones. Primero, la gran mayoría de estudios son retrospectivos, con diferentes tiempos de seguimiento y con pocos pacientes. Aproximadamente la mitad de las publicaciones recogieron datos de más de 100 pacientes<sup>4,15,21,24-28,31-34,36</sup> y solo 3 tienen más de quinientos<sup>24,26,33</sup>. Además, los pocos análisis prospectivos revisados también analizaron un número pequeño de casos y/o la AM no fue el objetivo primario analizado<sup>16,23,29,34</sup>. Segundo, existe una gran heterogeneidad en los criterios diagnósticos, lo que representa un sesgo en la obtención e interpretación de los datos de prevalencia. Además, la calidad y la variedad de las publicaciones imposibilita realizar un metaanálisis con seguridad. Tercero, pocos estudios realizan un estudio multivariante analizando los posibles factores de riesgo, centrándose la gran mayoría en valorar la función renal como causa principal<sup>28,30,31</sup>. Por último, la mortalidad de los pacientes sometidos a CR por causa oncológica limita estudios con largos períodos de seguimiento.

A pesar de las limitaciones descritas, los datos obtenidos nos ofrecen suficiente información como para poder establecer conclusiones preliminares y sugerir una serie de recomendaciones prácticas sobre los factores de riesgo, diagnóstico y prevención de la AM (**tabla 5**).

## Conclusiones

La aparición de AM tras la realización de la CR con DU ileal es prevalente y su desarrollo es multifactorial. Aunque su descripción en la literatura es amplia, existe una falta de consenso en definir parámetros claros para su detección y tratamiento. Identificar a los pacientes de mayor riesgo y establecer protocolos correctos para la monitorización del equilibrio ácido-base son puntos clave para un diagnóstico y tratamiento precoces, con el fin de evitar reingresos y complicaciones a largo plazo.

## Conflictos de intereses

Los autores del manuscrito no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

## Bibliografía

- Álvarez-Maestro M, Guerrero-Ramos F, Rodríguez-Faba O, Domínguez-Escríb JL, Fernández-Gómez JM. Tratamientos actuales tras fracaso a BCG en cáncer de vejiga no músculo-invasivo. Actas Urol Esp. 2021;45:93-102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.08.003>.

2. Domínguez A, Muñoz-Rodríguez J, Martos R, Parejo V, Prera Á, Tremps C, et al. Beneficios perioperatorios progresivos de la laparoscopia y su combinación con un programa Enhanced recovery after surgery (ERAS) en la cistectomía radical con derivación urinaria heterotópica. *Actas Urol Esp.* 2021;45:289–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2020.10.008>.
3. Mills RD, Studer UE. Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol.* 1999;161:1057–66.
4. Nieuwenhuijzen JA, Vries RR, de Bex A, Poel HG, van der Meijhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: The association of clinical factors. Complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol.* 2008;53:834–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.008>.
5. Hall MC, Koch MO, McDougal WS. Metabolic consequences of urinary diversion through intestinal segments. *Urol Clin North Am.* 1991;18:725–35.
6. Copur S, Sag AA, Afsar B, Rossignol P, Covic A, Kanbay M. Complications of metabolic acidosis and alkalinizing therapy in chronic kidney disease patients: A clinician-directed organ-specific primer. *Int Urol Nephrol.* 2020;13:2311–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02563-2>.
7. Pozo C, Pradere B, Rebhan K, Chao C, Yang L, Abuafaraj M, et al. Impact of intestinal urinary diversion on the risk of fracture and loss of bone mass: A systematic review. *Bladder Cancer.* 2021;31:365–76, <http://dx.doi.org/10.3233/BLC-201526>.
8. Gómez-Palomo F, Sánchez González JV, Bernal Gómez A, Pérez Ardavín J, Ruiz Cerdá JL. Impacto del envejecimiento sobre la incidencia y mortalidad de los cánceres urológicos: proyección a 20 años en España. *Actas Urol Esp.* 2022;46:268–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2021.10.001>.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
10. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>, 14.
11. Linares-Espínós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp.* 2018;42:499–506, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
13. Castro JE, Ram MD. Electrolyte imbalance following ileal urinary diversion. *Br J Urol.* 1970;42:29–32, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1970.tb11903.x>.
14. Johnson S, Pedersen J. Cystectomy and urinary diversion during twenty years: complications and metabolic implications. *Eur Urol.* 1993;24:343–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000474326>.
15. Studer UE, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol.* 1995;154:49–56.
16. Poulsen AL, Steven K. Acid-base metabolism after bladder substitution with the ileal urethral Kock reservoir. *Br J Urol.* 1996;78:47–53, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.1996.00469.x>.
17. Kawakita M, Arai Y, Shigeno C, Terai A, Okada Y, Takeuchi H, et al. Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary pyridinium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. *J Urol.* 1996;156:355–9, <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199608000-00006>.
18. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K. Experiences with the entero-ureteral anastomosis via the extramural serous-lined tunnel: Procedure of Abol-Enein. *Urology.* 2001;57:234–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00904-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00904-3).
19. Pfitzenmaier J, Lotz J, Faldum A, Beringer M, Stein R, Thüroff JW. Metabolic evaluation of 94 patients 5 to 16 years after ileocecal pouch (Mainz pouch 1) continent urinary diversion. *J Urol.* 2003;170:1884–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000091900.57347.ee>.
20. Miyake H, Hara S, Eto H, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Significance of renal function in changes in acid-base metabolism after orthotopic bladder replacement: Colon neobladder compared with ileal neobladder. *Int J Urol.* 2004;11:83–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2004.00749.x>.
21. Sevin G, Soyupek S, Armağan A, Hoşcan MB, Oksay T. Ileal orthotopic neobladder (modified Hautmann) via a shorter detubularized ileal segment: Experience and results. *BJU Int.* 2004;94:355–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04933.x>.
22. Marangella M, Formiconi A, Petrarulo M, Vitale C, Bardari F, D'Urso L, et al. Time-related changes of metabolic and physicochemical profiles in patients with mechanical ileal neobladders. *BJU Int.* 2008;101:1571–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07403.x>.
23. Mattei A, Birkhaeuser FD, Baermann C, Warncke SH, Studer UE. To stent or not to stent perioperatively the ureteroileal anastomosis of ileal orthotopic bladder substitutes and ileal conduits? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2008;179:582–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.066>.
24. Shimko MS, Tolleson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol.* 2011;185:562–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.096>.
25. Neuzillet Y, Yonneau L, Lebret T, Hervé JM, Butreau M, Botto H. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: An 18 years experience with 329 patients. *BJU Int.* 2011;108:596–602, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.10000.x>.
26. Harraz AM, Osman Y, El-halwagi S, Laymon M, Mosbah A, Abol-enein H, et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: Analysis of a large contemporary series. *BJU Int.* 2015;115:94–100, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12830>.
27. Mahmoud O, El-Assmy A, Kamal M, Ashamallah A, Abol-Enein H. Is chronic alkali therapy in orthotopic ileal neobladders necessary? A prospective controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:49–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-016-1447-0>.
28. Kim KH, Yoon HS, Yoon H, Chung WS, Sim BS, Ryu DR, et al. Risk factors for developing metabolic acidosis after radical cystectomy and ileal neobladder. *PLOS ONE.* 2016;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158220>.
29. Yadav SS, Gangkak G, Mathur R, Yadav RG, Tomar V. Long-term functional, urodynamic, and metabolic outcome of a modified orthotopic neobladder created with a short ileal segment: Our 5-year experience. *Urology.* 2016;94:167–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.013>.
30. Cho AJ, Lee SM, Noh JW, Choi DK, Lee Y, Cho ST, et al. Acid-base disorders after orthotopic bladder replacement: Comparison of an ileal neobladder and an ileal conduit. *Ren Fail.* 2017;39:379–84, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.1287733>.
31. Müller G, Butea-Bocu M, Brock O, Hanske J, Pucheril D, Noldus J, et al. Association between development of metabolic acidosis and improvement of urinary continence after ileal neobladder creation. *J Urol.* 2020;203:585–90, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000583>.
32. Presicce F, Leonardo C, Tuderti G, Brassetti A, Mastrotianni R, Bove A, et al. Late complications of

- robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion. *World J Urol.* 2020;39:1903–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-020-03378-7>.
33. Hautmann RE, Petriconi RC, de Volkmer BG. 25 years of experience with 1, 000 neobladders: Long-term complications. *J Urol.* 2011;185:2207–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.006>.
34. Studer UE, Burkhardt FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—Lessons to be learned. *J Urol.* 2006;176:161–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00573-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00573-8).
35. Bancevic V, Aleksic P, Stamenkovic D, Pejcic T, Milovic N, Kovacevic B, et al. Neobladder “Belgrade pouch”: Metabolic consideration. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73:626–30, <http://dx.doi.org/10.2298/VSP150113064B>.
36. Schulz GB, Grimm T, Buchner A, Kretschmer A, Stief CG, Karl A, et al. Benefits and complications during the stay at an early rehabilitation facility after radical cystectomy and orthotopic ileum neobladder reconstruction. *Urol Int.* 2019;103:350–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000502657>.
37. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012;62:290–302, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.008>.
38. Reddy M, Kader K. Follow-up management of cystectomy patients. *Urol Clin North Am.* 2018;45:241–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2018.01.001>.
39. Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:263–75, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.036>.
40. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, Kim SP, Cotter KJ, Tollefson MK, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol.* 2014;191:619–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.011>.
41. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2014;21:81–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32836437cf>.
42. Bakke A, Jensen KM, Jonsson O, Jónsson E, Mañsson W, Paananen I, et al. The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: An evidence-based approach. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41:261–9, <http://dx.doi.org/10.1080/00365590600991284>.
43. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713–35, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.

*"You need to find out,  
'Cause no one's gonna tell you what I'm on about.  
You need to find a way for what you want to say,  
But before tomorrow".*

- Supersonic -

**OASIS**