

Tratamiento activo de la urolitiasis, ¿hay alternativa a la cirugía o la litotricia?

ELVIRA POLO ALONSO. MÉDICO INTERNO RESIDENTE 3º AÑO

HOSPITAL INFANTA CRISTINA BADAJOZ



Introducción

Factores de alto riesgo para la formación de litiasis

Importancia del estudio metabólico

Fármacos disponibles. Clasificación

Conclusiones

Introducción

- ▶ La incidencia de litiasis urinaria depende de diversos factores
 - ▶ Geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos, genéticos
- ▶ Prevalencia variable: 1-20%
- ▶ Tras primer episodio litiásico → Riesgo de recurrencia del 40% a los 5 años *
- ▶ Pacientes con primer episodio generalmente no evaluación analítica completa por la baja incidencia de una causa metabólica reversible
 - ▶ 90% de pacientes con recurrencia → alteración metabólica reversible
- ▶ El empleo correcto de fármacos profilácticos y terapéuticos puede disminuir la morbilidad asociada a los cálculos urinarios

Factores de alto riesgo para la formación de litiasis

General factors

Early onset of urolithiasis (especially children and teenagers)

Familial stone formation

Brushite-containing stones ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

Uric acid and urate-containing stones

Infection stones

Solitary kidney (the kidney itself does not particularly increase the risk of stone formation, but prevention of stone recurrence is of more importance)

Diseases associated with stone formation

Hyperparathyroidism

Metabolic syndrome

Nephrocalcinosis

Polycystic kidney disease (PKD)

Gastrointestinal diseases (i.e., jejunio-ileal bypass, intestinal resection, Crohn's disease, malabsorptive conditions, enteric hyperoxaluria after urinary diversion) and bariatric surgery [21]

Sarcoidosis

Spinal cord injury, neurogenic bladder

Factores de alto riesgo para la formación de litiasis

Genetically determined stone formation

Cystinuria (type A, B and AB)

Primary hyperoxaluria (PH)

Renal tubular acidosis (RTA) type I

2,8-Dihydroxyadeninuria

Xanthinuria

Lesch-Nyhan syndrome

Cystic fibrosis

Drugs associated with stone formation

Anatomical abnormalities associated with stone formation

Medullary sponge kidney (tubular ectasia)

Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction

Calyceal diverticulum, calyceal cyst

Ureteral stricture

Vesico-uretero-renal reflux

Horseshoe kidney

Ureterocele

Indinavir
Azetazolamida
Triamterene

Importancia del estudio metabólico: análisis de la composición del cálculo

- ▶ Primer paso en la evaluación metabólica de un paciente formador de litiasis
- ▶ Difracción por rayos X o espectroscopia
- ▶ **En el primer episodio litiásico**
- ▶ En la recurrencia sólo si
 - ▶ Recidiva bajo tratamiento preventivo
 - ▶ Tras un tratamiento intervencionista con eliminación completa de litiasis se produce una recurrencia temprana
 - ▶ Recurrencia tardía tras un largo período sin litiasis
- ▶ 80%: litiasis cálcicas (+ frecuentes: oxalato cálcico)

Importancia del estudio metabólico: evaluación metabólica básica

- ▶ No indicado en pacientes de edad media que presentan por primera vez una litiasis cálcica

- ▶ Indicaciones
 - ✓ Litiasis recidivantes
 - ✓ Litiasis unilateral pero múltiple
 - ✓ Litiasis bilateral
 - ✓ Monorrenos
 - ✓ Niños
 - ✓ Litiasis ácido úrico o cistina
 - ✓ Enfermedad endocrina
 - ✓ Enfermedad metabólica
 - ✓ Enfermedad gastrointestinal
 - ✓ Obesidad o cirugía bariátrica

Importancia del estudio metabólico: evaluación metabólica básica

- ▶ Para la evaluación inicial
 - ▶ Mantener su dieta y rutina diaria habitual
 - ▶ Lo ideal, al menos 20 días sin litiasis
- ▶ Seguimiento pacientes en tratamiento profiláctico orina de 24h
 - ▶ A las 8-12 semanas de inicio del tratamiento
 - ▶ Una vez parámetros normalizados → anual



Importancia del estudio metabólico: evaluación metabólica básica

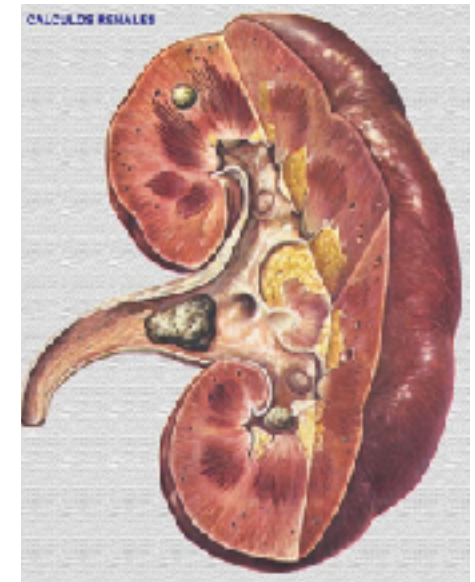
- ▶ Dos muestras consecutivas de orina de 24h
 - ▶ Variabilidad, si discrepancia importante → tercera muestra
 - ▶ No realizar durante hospitalización ni si hay evidencia de obstrucción o infección
- ▶ Parámetros
 - ✓ Volumen de orina: >2,5l/día
 - ✓ pH: 6,5
 - ✓ Calcio: <300mg ♂ / <250mg ♀
 - ✓ Oxalato: <45mg
 - ✓ Citrato: >300mg
 - ✓ Cr: 1,0-1,6g
- ▶ Bioquímica sanguínea (normales)
 - ✓ Ácido úrico: <750mg ♀ / <800mg ♂
 - ✓ Sodio: 100-260mEq
 - ▶ Calcio, cloruro, ácido úrico, potasio, urea, creatinina, sodio, PTH

Importancia del estudio metabólico: específico

- ▶ Litiasis no cálcicas
 - ▶ Úrica: uricemia sérica y uricosuria en orina de 24h
 - ▶ Cistina: determinación cistina y ph urinario
 - ▶ Infectiva: urocultivos seriados, control ph urinario, estudio metabolismo del calcio
- ▶ Litiasis cálcicas
 - ▶ Orina de 24h, se añade: fosfato, urea, potasio y magnesio
 - ▶ Bioquímica sanguínea: fosfato sérico
 - ▶ Test de Pak (calcio/creatinina, clasificación hipercalciuria)
 - ▶ Test de carga ácida para detectar acidosis tubular renal

Tratamiento farmacológico

- ▶ Enfermedad litiásica continúa activa
 - ▶ Formación de nuevas litiasis
 - ▶ Aumento de tamaño de litiasis existentes
 - ▶ Expulsión de “arenillas”
- ▶ Mejoría insuficiente de parámetros urinarios tras 3-6 meses de modificación dietética



Tratamiento farmacológico

PREVENIR LA RECURRENCIA
(profilaxis)



ÁCIDO ÚRICO



FOSFATO



OXALATO CÁLCICO



DISOLVER LA LITIASIS



OXALATO CÁLCICO



CISTINA



FOSFATO DE MAGNESIO
Y AMONIO

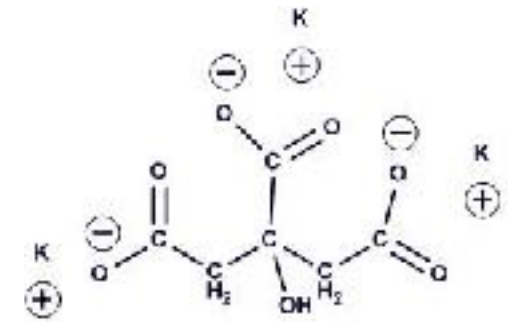
Fármacos disponibles: prevención recurrencia

▶ Citrato potásico

- ▶ Alcalinización → ph 6,5-7 (>7↑ riesgo formación de litiasis de fosfato cálcico)
- ▶ Inhibe cristalización de oxalato cálcico
- ▶ Diana: Hipocitraturia, 9-12 g/día
 - ▶ Acalka® 1-2 comp 1,08 g/8h, ½ hora tras las comidas
 - ▶ Uralyt Urato® (citrato potásico-ácido cítrico) una medida de 2,5g/6h

▶ No indicado si

- ✓ Insuficiencia renal
 - ✓ Potasio sérico elevado
- Bicarbonato sódico



LITIASIS DE OXALATO, ÁCIDO ÚRICO, CISTINA

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

- ▶ *Bicarbonato sódico*

- ▶ Alcalinización → pH 6,5-7
- ▶ Diana: Hipocitraturia
- ▶ Dosis: 4,5 g/día

- ▶ Riesgo de formación de litiasis

- ▶ excreción de calcio y citrato
 - ✓ Fosfato cálcico, por pH>7
 - ✓ Oxalato cálcico, por la sobrecarga de sodio



Preferible *Citrato potásico*



LITIASIS DE OXALATO CÁLCICO, ÁCIDO ÚRICO, CISTINA

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

▶ Tiazidas (*Hidrocolotiazida*)

- ▶ Diana: Hipercalciuria "idiopática" (no hipercalcemia)
- ▶ Reabsorción de calcio en túbulo proximal y distal.
- ▶ Dosis 25-50 mg/día

▶ Posibles efectos secundarios

- ✓ Diabetes
- ✓ Hiperuricemia
- ✓ Hipopotasemia → acidosis intracelular e hipocitraturia



Añadir *Citrato potásico* al tratamiento

LITIASIS DE OXALATO Y FOSFATO CÁLCICO

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

▶ *Alopurinol*

- ▶ Diana: Hiperuricosuria. Hiperuricemia
- ▶ Inhibe xantina oxidasa (xantina → ácido úrico)

- ▶ Dosis: 100-300 mg/día (ajuste de dosis e hiperuricemia) → ↓ Nucleación de oxalato cálcico
- ▶ Pacientes que continúan formando litiasis de ácido úrico a pesar de tratamiento alcalinizante e ingesta hídrica abundante
- ▶ Otro inhibidor de xantina oxidasa: *Febuxostat* (80-120 mg/día; misma diana)

LITIASIS DE OXALATO CÁLCICO Y ÁCIDO ÚRICO

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

▶ *Piridoxina (vitamina B6)*

- ▶ Diana: Hiperoxaluria primaria (autosómica recesiva)
- ▶ Ayuda al paso de glioxalato a glicina → niveles de oxaluria
- ▶ Dosis: 300 mg/día
- ▶ Riesgo de polineuripatía

▶ *Calcio*

- ▶ Diana: hiperoxaluria entérica (enf. Inflamatoria intestinal crónica, resecciones intestinales, cirugía bariátrica)
- ▶ Forma complejos con el oxalato y disminuye su absorción intestinal → oxaluria

LITIASIS OXALATO CÁLCICO

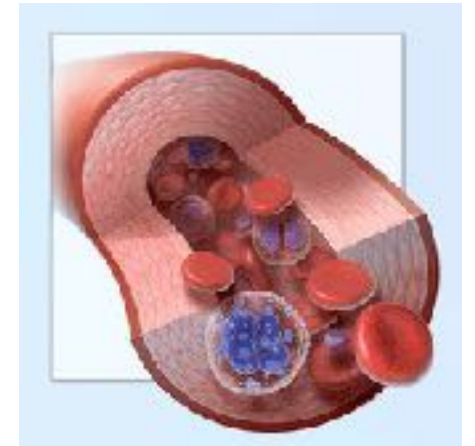
Fármacos disponibles: prevención recurrencia

- ▶ *L-Metionina*
 - ▶ Acidificación de la orina
 - ▶ Dosis: 600-1500 mg/día
 - ▶ Efectos secundarios: hipercalciuria, desmineralización ósea, acidosis sistémica
- ▶ **LITIASIS DE FOSFATO CÁLCICO Y FOSFATO AMÓNICO-MAGNÉSICO (estruvita, infectivas)**
 - ▶ **Magnesio**
 - ▶ Diana: hipomagnesuria aislada, hiperoxaluria entérica
 - ▶ Dosis: 200-400 mg/día. En insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis

LITIASIS OXALATO CÁLCICO

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

- ▶ *Ácido acetohidroxámico*
 - ▶ Inhibidor de la ureasa (acidifica la orina y disminuye el amoníaco)
 - ▶ Dosis: 250 mg/8h
 - ▶ Inhibe de forma efectiva el crecimiento de litiasis de estruvita
 - ▶ Hasta un 15% puede desarrollar trombosis venosa profunda
 - ▶ No disponible en todos los países europeos



LITIASIS INFECTIVAS (estruvita)

Fármacos disponibles: prevención recurrencia

▶ Fármacos reductores de cistina, diana: cistinuria

NO como terapia única, empleo conjunto con ingesta hídrica y alcalinización

- ▶ *D-penicilamina*
 - ✓ ↑ Solubilidad de la cistina uniéndose a ella
 - ✓ Empleo limitado por efectos secundarios frecuentes e importantes (síndrome nefrótico, dermatitis, neutropenia, etc)
 - ✓ Si terapia prolongada → piridoxina
- ▶ *Tiopronin*
 - ✓ Alfa mercapto-propionilglicina
 - ✓ Similar eficacia a Penicilamina (algo menor)
- ▶ *Captopril*
 - ✓ Similares efectos secundarios pero menos frecuentes; riesgo de taquifilaxia y proteinuria

- ✓ Alternativa si no se toleran las otras opciones, dudosa eficacia
 - ✓ Las dosis necesarias para disminuir cistinuria → hipotensión

Fármacos disponibles: tratamiento quimiolítico oral

NO LITIASIS DE
OXALATO CÁLCICO

- ▶ Litiasis de **ácido úrico**
- ▶ Base: alcalinización de la orina
- ▶ Debería alcanzarse pH 7.0-7.2
- ▶ Más efectivo con ph elevado → riesgo de formación de litiasis de fosfato cálcico
- ▶ Monitorizar evolución de litiasis durante el tratamiento

- ▶ Fármacos
 - ✓ *Bicarbonato sódico*
 - ✓ *Citrato potásico*

“Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalization with potassium citrate/potassium bicarbonate”. Trinchieri, A. et al. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2009; 81, 3

 6 semanas, 4-6 meses

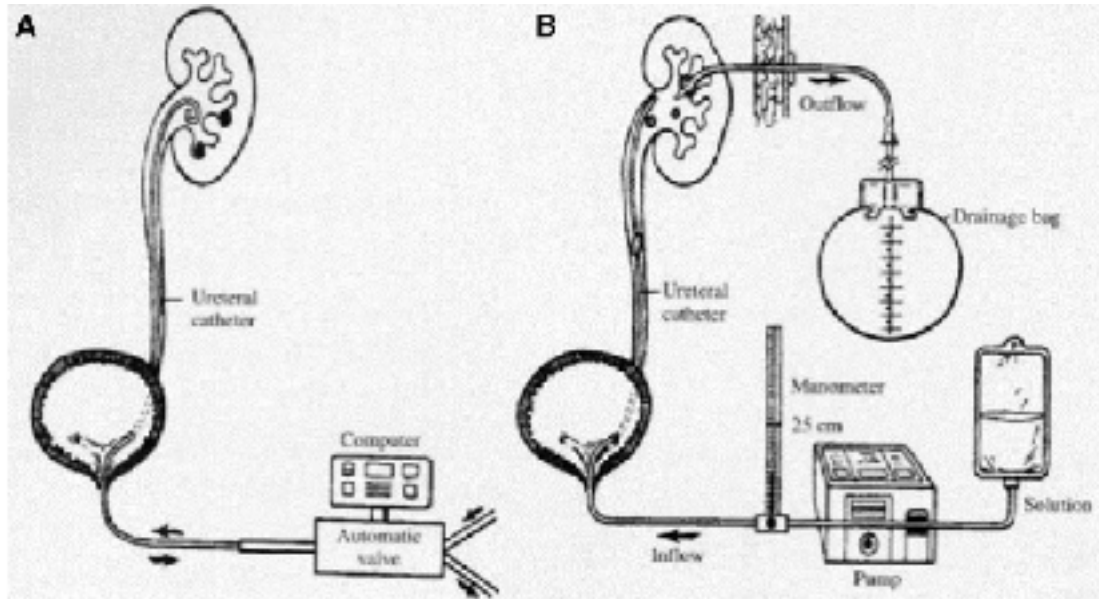
Fármacos disponibles: tratamiento quimiolítico percutáneo (irrigación)

- ▶ Actualmente empleado en muy pocas ocasiones
- ▶ Litiasis de **ácido úrico**
 - ▶ Preferible vía oral
 - ▶ Percutánea cuando no tolera la dosis oral necesaria para alcalinización o falta adherencia
 - ▶ *Bicarbonato sódico, trihidroximetilaminometano (THAM), THAM-E*
- ▶ Litiasis de **cistina**
 - ▶ Necesidad de terapia prolongada para disolver (≈ 9 días para 1 cm de litiasis)
 - ▶ THAM-E parece el agente más eficaz (otros: N-acetilcisteína)
 - ▶ Se plantearía en pequeños restos litiásicos o como complemento a NLP o LEOC

NO LITIASIS DE
OXALATO CÁLCICO

Fármacos disponibles: tratamiento quimiolítico percutáneo (irrigación)

- ▶ Litiasis **infecciosas** (fosfato amónico magnésico-estruvita, carbonato-apatita)
 - ▶ *Hemiacidrina 10% (Renacidin®)*
 - ▶ En la actualidad no uso rutinario, surgió como intento de alternativa a cirugía abierta
 - ▶ Previo a irrigación es necesario tratamiento de infección y colonización bacteriana
 - ▶ Mantener baja presión intrapiélica (no > 25cm H²O)
 - ▶ Riesgo de parada cardíaca por hipermagnesemia si existen fugas y se absorbe magnesio
 - ▶ Contraindicado en insuficiencia renal avanzada
 - ▶ 1976: nefrolitotomía percutánea / 1980: LEOC → Renacidina como tto adyuvante
 - ▶ Hasta 1990 no se aprueba para tracto urinario superior
 - ▶ Posible complemento en pacientes con litiasis complejas de estruvita no resueltas tras cirugía (no en el postoperatorio inmediato)



“In the future, it is likely that irrigations of the urinary tract with various solutions designed to dissolve stones will be an important part of the practice of urology.”

—Arthur R. Israel, 1981¹

“Any urologist who treats stone disease should be familiar with the fundamentals of chemolysis and its potential role in the management of urinary calculi.”

—Arthur D. Smith, 2000²

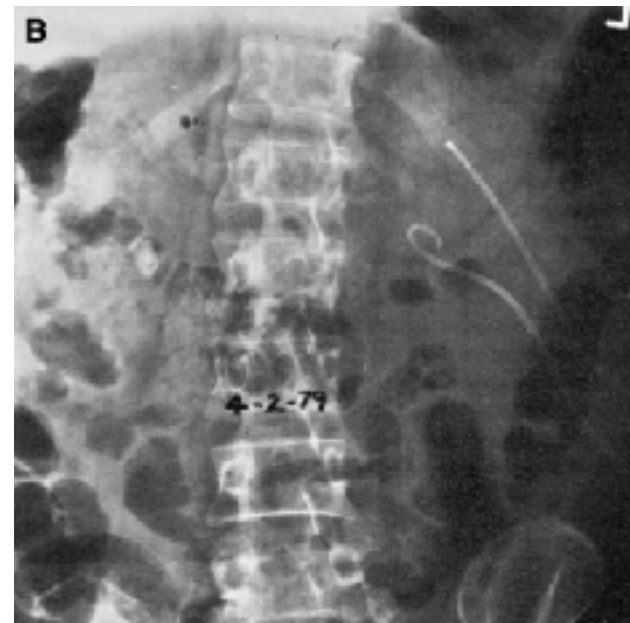


TABLE 5. REASONS FOR THE DECLINE IN RENACIDIN THERAPY



- Cost
- Intense irrigation protocols
- Narrow clinical stone population
- Advanced monitoring equipment
- Advent of minimally invasive therapies
- Patient noncompliance and disinterest
- Additional ureteral and nephrostomy tubes
- Prolonged immobility and hospitalizations
- Repeated fluoroscopy to verify effectiveness

“The history of Stone dissolution therapy: 50 years of optimism and frustration with Renacidin”. Gonzalez RD et al. Journal of Endourology, vol 26,n° 2, february 2012. Pp 110-118

Soluciones “rompepiedras”



Soluciones “rompepiedras”


- ▶ El uso de la fitoterapia está ampliamente extendido
- ▶ Cientos de compuestos que se utilizan en la práctica clínica habitual
 - ▶ Combinan diferentes principios activos → difícil comparación para alcanzar un nivel de evidencia alto  Escepticismo en cuanto a su uso
- ▶ > 70 especies de plantas que tradicionalmente se han empleado en urolitiasis
- ▶ Mecanismo de acción no está esclarecido
 - ▶ Saponinas (escina, ácido glicirrínico): posibles inhibidores de la cristalización
- ▶ No exentas de efectos secundarios
- ▶ Abundantes estudios en la literatura, mayoritariamente  Difícil obtener conclusiones claras
 - ✓ Sobre modelos animales
 - ✓ Seguimientos cortos
 - ✓ Duración del tratamiento limitada

Conclusiones

- ▶ La patología litiásica es una afección común en los países industrializados
- ▶ Es fundamental la identificación de factores de alto riesgo para la formación de litiasis
- ▶ Resaltar la importancia del análisis del cálculo y de un estudio metabólico para un correcto manejo médico del paciente
- ▶ Debemos conocer las opciones farmacológicas con las que contamos y adaptarlas al perfil de paciente y litiasis
- ▶ El tratamiento médico y el seguimiento a largo plazo favorecen la buena evolución clínica y analítica y disminuyen la necesidad de procedimientos instrumentales

Bibliografía

- ▶ Campbell-Walsh Urology 10th edition
- ▶ EAU Guidelines on Urolithiasis 2016
- ▶ *“Urolithiasis-medical therapies”*. Daniel Spernat and John Kourambas. Department of Urology , Monash Medical Centre, Victoria, Australia. 2011 BJU INTERNARIONAL. Spplement 2, 9-13
- ▶ *“Pharmacologic treatment ok kidney Stone disease”*. Brian H. Eisner et al. Urol Clin N Am 40 (2013) 21-30
- ▶ *“The history of Stone dissolution therapy: 50 years of optimism and frustration with Renacidin”*. Gonzalez RD et al. Journal of Endourology, vol 26,nº 2, february 2012. Pp 110-118
- ▶ Urología Práctica. 4ª edición
- ▶ Urolithiasis. Basic science and clinical practice
- ▶ *“Fitoterapia en Urología. Evidencia científica actual de su aplicación en urolitiasis, dolor pélvico crónico, disfunción eréctil e infecciones urinarias”*. E. Morán et al. Actas Urol. Esp. 2013; 37(3): 174-180



Tratamiento activo de la urolitiasis, ¿hay alternativa a la cirugía o la litotricia?

ELVIRA POLO ALONSO. MÉDICO INTERNO RESIDENTE 3º AÑO

HOSPITAL INFANTA CRISTINA BADAJOZ