

1ª Edición del Concurso de Casos Clínicos relacionados con el manejo clínico no quirúrgico de la litiasis renal

Título: A propósito de un caso: manejo farmacológico de la urolitiasis por ácido úrico.

Palabras claves: Kidney Stone, Lithiasis, Uric Acid and Medical Management

Autores: Miguel Gómez Garberí, Baraa Nakdali Kassab, Carla Pérez

1. Resumen

Objetivo: La prevalencia de litiasis de ácido úrico se corresponde con el 10% del total de urolitiasis y su manejo farmacológico presenta un papel establecido tanto en el tratamiento como en la prevención. El objetivo de este caso es mostrar el manejo farmacológico de la litiasis úrica.

Métodos: Se presenta un varón de 67 años con antecedentes de litiasis úricas que acudió a consulta con un deterioro de la función renal y una ureterohidronefrosis grado III en riñón izquierdo causada por una litiasis obstructiva de 15mm en uréter proximal y otra no obstructiva en cáliz inferior de 22mm. Se decidió la colocación de catéter doble "J" y tratamiento farmacológico con Lit-Control pH Up y alopurinol.

Resultados: Se consiguió la disolución completa de la litiasis intraureteral y una disminución de la intracalicial.

Conclusiones: El tratamiento farmacológico es capaz de facilitar e incluso evitar intervenciones quirúrgicas en pacientes con litiasis úricas.

2. Introducción

La litiasis urinaria es uno de los principales motivos de atención urológica con una prevalencia que varía según la población estudiada, situándose en España en torno al 5%. Esta cifra se asemeja a la encontrada en otros países occidentales, contrastando con países como Italia o Estados Unidos, cuyas prevalencias son mayores al 10%¹.

Con respecto a la litiasis compuesta por ácido úrico, de interés para el caso expuesto, señalar que la prevalencia de ésta corresponde al 10% del total² y presenta un porcentaje de recurrencias ligeramente superior al 50%³. Por otra parte, de entre los mecanismos patogénicos subyacentes a su formación, el más importante es la acidificación de la orina⁴.

Por último, dado que su manejo puede llegar a ser exclusivamente médico junto con medidas higiénico-dietéticas, evitándole así al paciente procedimientos quirúrgicos innecesarios y, puesto que la litiasis puede comportar un daño renal que a la larga derive en una insuficiencia renal terminal⁴, creemos conveniente presentar el siguiente caso clínico de un varón de 67 años con litiasis urinarias recurrentes de ácido úrico.

3. Descripción del caso clínico

a) Antecedentes de importancia

El paciente del caso clínico a estudio era un varón de 67 años de raza caucásica. Como antecedentes personales destacar que sufría hipertensión arterial, dislipemia y era exfumador desde hacía 25 años. Además, presentaba una historia previa de hiperuricemia y cólicos renales izquierdos de repetición por litiasis de ácido úrico por los cuales era seguido en las consultas externas de Urología. Los episodios litiásicos previos habían sido manejados con citrato potásico-ácido cítrico y bicarbonato sódico junto con las correspondientes medidas higiénico-dietéticas. El tratamiento que recibía para su patología de base consistía en bisoprolol 2,5 mg/12h, telmisartan 80 mg/día y atorvastatina 40 mg/día.

b) Estudios de apoyo diagnóstico y resultados

Tras la resolución del último episodio hace dos años y posterior seguimiento, acude de nuevo para control presentando en la última analítica un empeoramiento de la función renal con un filtrado glomerular, según la fórmula CKD-EPI, de 38,31 ml/min/1,73m² y una creatinina plasmática elevada, 1,78 mg/dl, además de hiperuricemia (8,35 mg/dl, valores normales de 3,40 a 7,00 mg/dl). La analítica de orina no mostró hematías en el sedimento, pero sí un pH urinario ácido de 5. El paciente había abandonado la medicación indicada tras la mejoría y ausencia de más eventos litiásicos.

En la radiografía de abdomen no se visualizó litiasis alguna y a continuación se le realizó un estudio ecográfico abdominal evidenciando un cálculo obstructivo de 15mm en el uréter proximal izquierdo que condicionaba una ureterohidronefrosis grado III y otro cálculo en cáliz inferior izquierdo, no obstructivo, de 22mm. No se observó alteración de la morfología del riñón derecho, así como cálculos o hidronefrosis. No se objetivó lesión vesical alguna y el volumen prostático fue de 35cc. Además, se informó de esteatosis hepática moderada-severa y ateromatosis en arteria aorta abdominal, con un calibre normal.

Se repitió la analítica sanguínea mostrando la alteración de la función renal previamente mencionada, con un valor de urea de 50 mg/dl, hiperuricemia, hiperglucemia (169 mg/dl), hipertrigliceridemia (374 mg/dl), y niveles de colesterol HDL de 36 mg/dl, así como unos valores de enzimas hepáticas, iones y PSA normales.

c) Diagnóstico

El paciente fue diagnosticado de ureterohidronefrosis izquierda grado III por litiasis obstructiva en uréter proximal, además de presentar otra intracalicial izquierda no obstructiva.

d) Tratamiento

Se indicó la desobstrucción de la vía urinaria mediante la colocación de catéter doble "J" de 26 cm 6ch, sin ninguna incidencia, y se le pautó tratamiento médico con alopurinol 300 mg/día y Lit-Control pH Up 1comp/12h.

e) Evolución

En la tomografía axial computerizada (TAC) de abdomen de control realizada a las 8 semanas se observó una resolución completa tanto de la hidronefrosis como de la litiasis intraureteral, así como una importante reducción de la intracalicial, con un tamaño actual de 15mm y 491 UH. El catéter doble "J" estaba normoposicionado y no se encontraron otras alteraciones significativas.

Se decidió realizar nuevo control en 8 semanas con una nueva TAC, manteniendo el tratamiento pautado. En este control se valoraría la retirada del catéter doble "J".

El paciente durante este intervalo de tiempo fue valorado en urgencias por una infección del tracto urinario tratándose empíricamente con ciprofloxacino 500mg/12h durante 7 días. En el urocultivo posterior se aisló *Escherichia coli* sensible al antibiótico pautado, no siendo necesario su modificación.

En la siguiente visita a consultas externas de urología, tras la resolución del anterior cuadro infeccioso, se decidió la retirada del catéter doble "J" y la inclusión del paciente en la lista quirúrgica para cirugía retrógrada intrarrenal (RIRS) puesto que en la TAC de abdomen se objetivó la persistencia de la litiasis intracalicial, sin reducción de tamaño (15mm) y con 540 UH.

f) Resultados clínicos

El paciente actualmente está asintomático tras la retirada del catéter doble "J" y está pendiente de RIRS. La analítica sanguínea nos señala que ha desarrollado una insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular que ha mejorado ligeramente con respecto a los anteriores, 44,90 ml/min/1,73m² y unas cifras de creatinina sérica de 1,55 mg/dl. Además, el paciente ha sido recientemente diagnosticado de diabetes mellitus tipo II para la cual se le ha prescrito Empaglifozina 10 mg/día.

Sigue las medidas dietéticas indicadas, el tratamiento con Lit-Control pH Up y alopurinol a mismas dosis, habiendo consiguiendo la normalización de la uricemia, 5,35 mg/dl.

4. Discusión

Las litiasis compuestas por ácido úrico corresponden con el 10% del total de urolitiasis² y tienden a aparecer en períodos más avanzados de la vida comparado con otros tipos de litiasis, en torno a los 60 años de media en ambos sexos, como en el caso abordado, siendo más frecuentes en varones. Además, la recurrencia es alta, ligeramente superior al 50%³, por lo que, si no se implantan las medidas terapéuticas necesarias o se produce el abandono de éstas, ocurrirán nuevos eventos, siendo esto último lo ocurrido.

A nivel etiológico parece ser que existe tanto un componente genético como adquirido, remarcando que la presencia de litiasis de ácido úrico es más frecuente en determinados sectores de la población como en los pacientes diabéticos, obesos o con síndrome metabólico⁵, o en pacientes gotosos⁶. El paciente debemos recordar que seguía tratamiento para la hipertensión arterial y la dislipemia, además sus cifras de colesterol HDL eran inferiores a 40 mg/dl y durante su evolución fue diagnosticado de diabetes mellitus tipo II por lo que cumple con los criterios establecido por la ATP-III para el diagnóstico del síndrome metabólico, en consonancia con lo previamente mencionado. Sin embargo, pese a que el paciente mantenía unas cifras de ácido úrico elevadas, no ha desarrollado ningún episodio agudo de inflamación articular hasta el momento en el que se describe el caso.

Con respecto a los mecanismos que intervienen en la formación de este tipo de litiasis, señalar que son principalmente tres: la reducción del volumen urinario, la hiperuricosuria (entendiéndose ésta como valores superiores 800 mg de ácido úrico en orina de 24h en varones y de 750mg en mujeres) y el pH ácido de la orina (inferior a 5,5). Es necesario matizar que, aunque los tres juegan su propio papel en la formación de la litiasis de ácido úrico, la acidificación de la orina es el más importante de éstos, ya que disminuye la solubilidad del ácido úrico, precipitando aun cuando los niveles de ácido úrico en orina están dentro de los rangos de la normalidad. Parece ser que el mecanismo implicado en la acidificación de la orina es tanto un aumento de la excreción neta de ácidos como una disminución en la excreción del amonio renal^{4,7}.

Volviendo al caso, el pH urinario ácido de 5 junto con los datos de los antecedentes previos de litiasis de ácido úrico, la hiperuricemia, la radiotransparencia de la litiasis en la radiografía de abdomen y las unidades Hounsfield mostradas por la TAC de abdomen hicieron todo ello altamente sugerente de un nuevo episodio de litiasis úrica, iniciándose tratamiento para ello.

Clásicamente el manejo de las litiasis de ácido úrico se ha basado en alcalinizar la orina de forma que se aumentase la solubilidad y los cálculos formados se disolviesen en la orina, evitándose así intervenciones quirúrgicas. Con este fin se siguen empleando sustancias como el citrato o el bicarbonato sódico, usadas en este paciente. Cuanto más alcalina se torna la orina, mayor será el poder de disolución del cálculo y es por esto que el pH que se debe conseguir en la quimiolisis oral es de entre 6,5 y 7,2 mientras que para evitar futuros eventos se recomienda que el pH urinario esté entre 6,2 y 6,8. Otra diana terapéutica en pacientes que además presentan hiperuricosuria y uricemias elevadas puede ser la enzima xantina oxidasa, cuyos inhibidores, alopurinol y febuxostat, disminuyen la hiperuricemia y, por ende, la hiperuricosuria⁸.

Como se ha mencionado anteriormente, cuanto más básica se vuelve la orina, mayor es el poder de disolución de la litiasis. No obstante, no podemos olvidar que pH urinarios alcalinos predisponen a la formación de cálculos de fosfato cálcico, pero el complemento alimenticio Lit-Control pH Up no solo suministra alcalinizantes de la orina, sino también el único inhibidor de la cristalización de ácido úrico usado en la práctica clínica, la teobromina. La teobromina es un compuesto químico de la familia de las metilxantinas que se encuentra en el cacao y sus derivados y ha demostrado ser, tanto en estudios in vitro² como in vivo⁹, un inhibidor de la cristalización de ácido úrico, ya que incrementa el tiempo de inducción y reduce el tamaño de los cristales formados, y disminuye el riesgo de cristalización respectivamente. Recientemente Hernández et al⁷. han realizado un ensayo clínico que tenía como objetivo comparar la eficacia de administrar citrato frente a citrato junto a teobromina para el tratamiento de este tipo de litiasis. El riesgo de cristalización del ácido úrico fue menor en el grupo al que se le añadió la teobromina, sin embargo, los resultados no llegaron a ser estadísticamente significativos debido probablemente al pequeño tamaño muestral, a que la dosis de citrato por sí sola fuese suficientemente eficaz y además, a que las concentraciones urinarias de teobromina encontradas se hallasen en el límite inferior de la eficacia. Sería interesante realizar futuros ensayos clínicos dada su potencial utilidad, pues podría evitarse la excesiva alcalinización de la orina.

En este caso, fueron múltiples las dianas abordadas para la resolución del cuadro litásico. Al paciente se le administró tanto Lit-Control pH Up 1 comp/12h como alopurinol 300 mg/día, consiguiéndose una reducción de la uricemia hasta niveles considerados normales, 5,35 mg/dl, la resolución completa de litiasis obstructiva de 15mm en uréter proximal, así como la reducción de la litiasis intracalicial de 22mm a 15mm, pendiente de RIRS. Asimismo, en el momento agudo, fue necesario realizar una maniobra de desobstrucción de la vía urinaria mediante la colocación de un catéter doble "J" dado el grado de hidronefrosis y el deterioro de la función renal.

Por último, también es importante resaltar la trascendencia de la correcta implementación de las medidas higiénico-dietéticas, ya que es posible lograr una modificación de la composición de la orina a través de la dieta. En estos pacientes se debe abogar por conseguir una adecuada ingesta de líquidos, aumentando de tal manera el volumen urinario, y por seguir una dieta baja en purinas, limitando el consumo de proteínas, pues el ácido úrico es el resultado final del metabolismo de las purinas¹⁰.

5. Conclusiones y recomendaciones

Como conclusión, resaltar de nuevo el potencial beneficio del tratamiento farmacológico en la litiasis de ácido úrico abordando múltiples dianas fisiopatológicas, capaz de facilitar e incluso evitar intervenciones quirúrgicas en pacientes con una alta tasa de recurrencias futuras, además de recomendar realizar una correcta prevención de estos futuros eventos mediante la modificación de los factores predisponentes. Finalmente, transmitir la relevancia de conseguir, por parte del profesional, una buena adherencia del paciente al tratamiento a largo plazo.

6. Referencias bibliográficas

1. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007;31(5):511-520.
- *2. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Theobromine Inhibits Uric Acid Crystallization. A Potencial Application in the Treatment of Uric Acid Nephrolithiasis. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e111184.
- *3. Daudon M, Jungers P, Bazin D, Williams Jr JC. Recurrence rates of urinary calculi according to Stone composition and morphology. *Urolithiasis.* 2018;46(5):459-470.
4. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia.* 2013;17(2):100-107
- *5. Sakhaee K. Epidemiology and Clinical Pathophysiology of Uric Acid Kidney Stones. *J Nephrol.* 2014;27(3):241-245.
6. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):90.
- **7. Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvó P, Benejam J, Sanchis P, Grases F. Comparison of Two Dietary Supplements for Treatment of Uric Acid Renal Lithiasis: Citrate vs. Citrate + Theobromine. *Nutrients.* 2020;12(7):2012.

**8. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2020.

<https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/> (último acceso 15 septiembre 2020).

**9. Costa-Bauza A, Grases F, Calvó P, Rodríguez A, Prieto RM. Effect of Consumption of Cocoa-Derived Products on Uric Acid Crystallization in Urine of Healthy Volunteers. *Nutrients*. 2018;10(10):1516

10. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(3):267-271.