

2ª Edición del Concurso de Casos Clínicos relacionados con el manejo clínico no quirúrgico de la litiasis renal

Título: La quimiolisis oral como tratamiento efectivo en la resolución de las litiasis de ácido úrico

Palabras claves: Nefrolitiasis, ácido úrico, quimiolisis oral, alcalinización urinaria, citrato potásico, teobromina

Autores: Blanca Gómez-Jordana Mañas, María Alcoba García, Gonzalo Bueno Serrano

1. Resumen

La litiasis renal es una patología muy prevalente y que está en aumento, y entre un 10 y 15% presentan en su composición ácido úrico. Se ha establecido una clara relación entre la formación de este tipo de cálculos con la presencia de un pH urinario ácido. Por tanto, el tratamiento actual se va a basar en el uso de alcalinizadores de la orina para prevenir la cristalización del ácido úrico. Entre los tratamientos disponibles, los más utilizados son los que incluyen como base de su fórmula el potasio, debido a menores tasas de síntesis de litiasis cálcicas futuras con este tipo de preparaciones. Parece, además, que la asociación de teobromina a este tratamiento va a disminuir esta posible complicación. Revisamos un caso clínico de nuestro centro que presenta nefrolitiasis de ácido úrica resueltas mediante tratamiento médico.

2. Introducción

La presencia de litiasis renales constituye una patología frecuente en los países desarrollados. Aunque la prevalencia de las mismas en la población española no está clara a día de hoy, sí hay diversos estudios que concluyen que durante las últimas décadas se ha apreciado un aumento de la misma. En el estudio PreLiRenE publicado en 2016, realizado mediante encuesta telefónica a nivel nacional, se observó una prevalencia de urolitiasis del 14,6% con una incidencia del 2,9%, y una tasa de recurrencia del 52,8% (1).

Estos datos nos deben alertar sobre la importancia de esta patología, ya que no solo es muy frecuente en la población general, sino que además en muchas ocasiones un mismo individuo la padecerá repetidamente a lo largo de su vida.

De todas las litiasis del aparato urinario, hasta un 10-15% serán de ácido úrico (AU). De los pacientes que presentan este tipo de cálculos, hasta un 79% serán varones, siendo más frecuente padecerlos en la década de los 60 (2).

Se ha establecido una clara relación entre la formación de cálculos de úrico y un pH urinario bajo. De esta manera, para un correcto tratamiento de este tipo de litiasis, será esencial conocer el pH urinario y corregirlo, asegurar una adecuada ingesta hídrica e identificar las alteraciones metabólicas que conllevan una excesiva producción de ácido úrico. El pH urinario resulta un factor determinante para la precipitación de los cristales de AU, así pues, la base del tratamiento será la corrección del pH de la orina.

La hiperuricemia se puede asociar con hiperuricosuria (excreción urinaria AU > 800mg/24h en varones y AU > 750mg/24h en mujeres), que conlleva un depósito de cristales de úrico en los túbulos colectores, generando daño inflamatorio y un daño tubulointersticial progresivo, de manera que disminuye el filtrado glomerular, pudiendo desembocar en una enfermedad renal crónica (4).

La quimiolisis oral ha demostrado gran eficacia en el tratamiento y prevención de las litiasis úricas. No debemos olvidar que nos enfrentamos a una enfermedad con alta tasa de recurrencia y que un correcto manejo farmacológico podría evitar a múltiples intervenciones

3. Descripción del caso clínico

Presentamos un caso clínico de nefrolitiasis de AU resuelta mediante tratamiento médico disolutivo.

Se trata de una paciente mujer de 83 años con antecedente personal de hipertensión arterial mal controlada. Acude a nuestras consultas remitida desde el médico de atención primaria por microhematuria sin otra sintomatología acompañante. Solicitamos una citología de orina que resulta negativa para malignidad, y una tomografía axial computerizada (TAC) en la que se aprecia en el riñón derecho un cálculo de aspecto coraliforme de 17x 5 mm que se extiende de pelvis renal hacia cálices inferiores (500UH), asociando engrosamiento y realce de urotelio en pelvis y uréter proximal en relación con cambios inflamatorios. Se identifica otro cálculo de 3 mm en grupo calicial inferior derecho. No presenta dilatación de la vía excretora. Uréteres normales. Vejiga sin hallazgos. (Imagen 1). En el sistemático de orina destaca un pH de 5.0 y un sedimento con cristales de ácido úrico



Imagen 1 Imagen TAC a la llegada de la paciente a nuestras consultas. Se objetiva cálculo de aspecto coraliforme derecho de 17x 5 mm que se extiende de pelvis renal hacia cálices inferiores (500UH). Se identifica otro cálculo de 3 mm en grupo calicial inferior derecho.

Ante estos hallazgos se sospecha que el cálculo que presenta nuestra paciente es de ácido úrico y se inicia tratamiento alcalinizador de la orina con bicarbonato de sodio, con control estricto de su tensión arterial; y se solicita una radiografía de abdomen y ecografía de control.

A los 3 meses revisamos a la paciente, que permanece asintomática, sin episodios de infección de orina ni de cólicos renoureterales. Refiere haber suspendido la toma del bicarbonato por presentar mal control de la tensión arterial. En el sistemático de orina persiste pH de 5 con microhematuria. En la radiografía no se aprecian imágenes radioopacas compatibles con litiasis, y la ecografía confirma la presencia del cálculo visualizando en región interpolar del riñón derecho una imagen ecogénica con sombra acústica posterior de 13 mm, en relación con litiasis sin repercusión de vía excretora. Se inician medidas dietéticas con restricción úrica en la dieta y zumo de limón.

Se realiza una nueva revisión a los 3 meses en la que la paciente persiste asintomática. Se solicita un nuevo TAC objetivando que el cálculo coraliforme de la pelvis renal y cálices inferiores del riñón derecho había aumentado ligeramente de tamaño, en particular la porción que se extiende a los cálices. Se observa también una leve dilatación del grupo calicial superior que no se identificaba en el estudio previo (Imagen 2).



Imagen 2. Imagen de TAC en el que se aprecia aumento del cálculo coraliforme de la pelvis renal y cálices inferiores del riñón derecho.

En este momento se decide iniciar tratamiento con Lit Control pH Up dos comprimidos diarios y se solicita nueva revisión en 3 meses. Este tratamiento resulta bien tolerado, sin necesidad de suspensión del mismo. Se solicita nuevo TAC de control en el que apreciamos resolución completa de la litiasis presente en riñón derecho en estudio previo, sin observar dilatación pielocalicial ni otras litiasis. (Imágenes 3A y 3B).

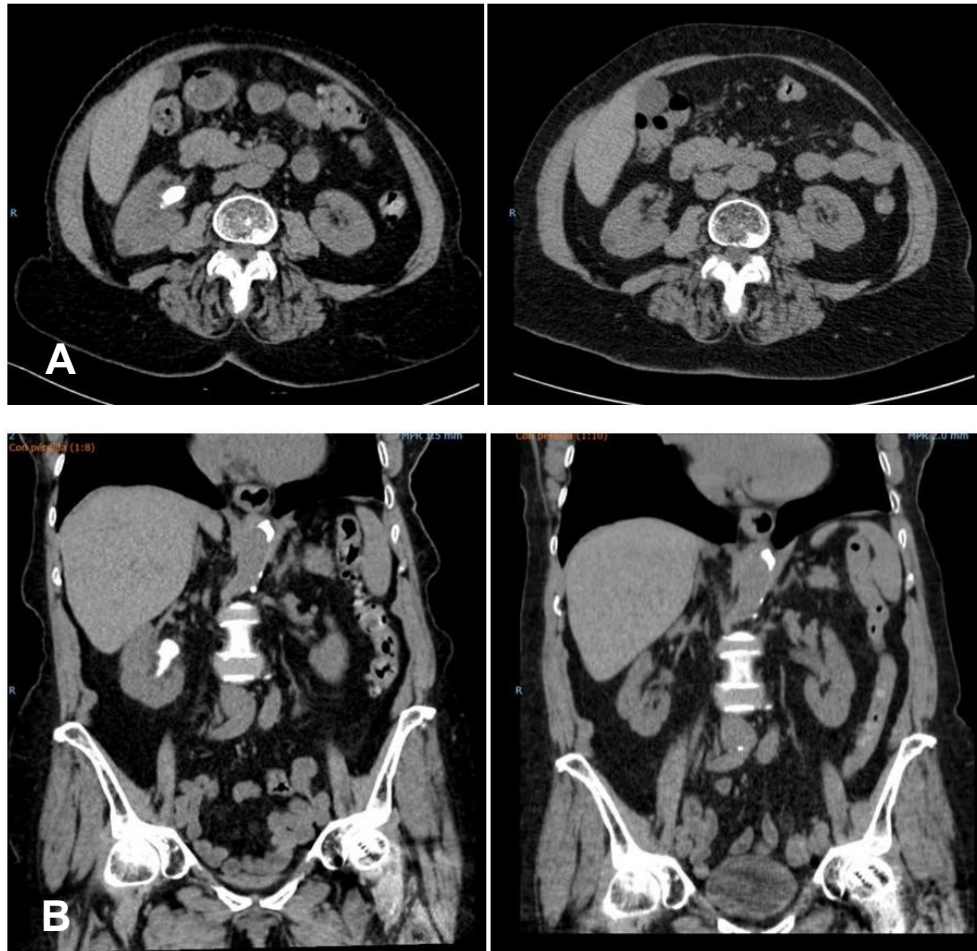


Imagen 3. A) Corte axial. B) Corte coronal. A la izquierda imagen de TAC previo a iniciar tratamiento con Lit Control pH Up. Se aprecia imagen litiásica coraliforme en riñón derecho. A la derecha TAC de control tras 6 meses de tratamiento, donde se observa resolución completa de la litiasis renal.

En la consulta de revisión a los 4 meses la paciente ha permanecido asintomática. Presenta cultivo de orina estéril, radiografía abdominal sin alteraciones y ecografía sin datos litiásicos.

4. Discusión

La prevalencia de cálculos de ácido úrico varía en función de la edad, el género, la raza y factores ambientales; de manera que en pacientes varones mayores de 65 años se ha visto una mayor prevalencia, así como en raza no-hispánica. Estudios en Estados Unidos revelan que desde un 5 hasta un 40% de todos los casos de cálculos renales corresponden a litiasis de ácido úrico (3).

Además, refieren que el coste anual asociado a litiasis renales ha sufrido un enorme ascenso, desde 1,3 billones de dólares en el año 1994 hasta los 2 billones de dólares en el año 2000, correspondiendo 971 millones a gastos de hospitalización, 607 millones gastos de consultas ambulatorias y 490 millones a los gastos en el servicio de Urgencias.

Debido al aumento de la población que padece diabetes y obesidad y a los cambios dietéticos, la prevalencia de esta enfermedad está en aumento y se estima un incremento de este coste de 1.2 billones de dólares para el año 2030 (3).

En cuanto al riesgo de progresión a enfermedad renal crónica no hay datos concordantes en la literatura. Un estudio de casos y controles publicado en 2009 basado en una cohorte del condado Olmsted en Minnesota, demostró que aquellos pacientes formadores de cálculos tenían más probabilidad de padecer una enfermedad renal crónica comparado a los sujetos controles (HR, 1.67; 95% CI, 1.48–1.88), aunque no consiguieron observar un incremento del riesgo de enfermedad renal terminal (ERT) en este tipo de pacientes (4).

No obstante, años más tarde se publicó un estudio basado en una cohorte de Canadá en la que sí se vio un aumento de incidencia de ERT en aquellos pacientes que presentaron uno o más episodios de cólico renal (HR, 2.16; 95% CI, 1.79–2.62) comparado con aquellos sin historia litiásica (5).

Por tanto, nos enfrentamos a una patología muy prevalente, que está en aumento, y que puede conllevar una ERT. Frente a ella disponemos de distintas opciones terapéuticas entre las que se incluyen cambios en el estilo de vida; tratamiento médico para el descenso de la producción y excreción úrica; tratamiento médico que permite una mayor alcalinización urinaria; y, finalmente, el manejo quirúrgico. De todos ellos, el tratamiento que se considera más efectivo a día de hoy es la modificación del pH urinario, teniendo como objetivo alcanzar cifras de pH entre 6 y 6.5.

Respecto al manejo médico destinado a actuar sobre el pH urinario, el fármaco más utilizado a día de hoy es el citrato potásico (K⁺), aunque también encontramos el citrato de sodio (Na⁺) y el bicarbonato sódico.

Referente al uso de fórmulas basadas en el Na⁺ o K⁺, no hay unas claras recomendaciones. Clásicamente se ha considerado que los agentes alcalinizadores con base de Na⁺ producen un incremento secundario de la excreción renal de calcio, aumentando la hiper calciuria y, por tanto, promoviendo la síntesis de cálculos cálcicos (6). No obstante, en el año 2019 se publicó un estudio internacional del grupo de López-García en el que no se encontraron diferencias en la prevalencia de la hiper calciuria al comparar los tratamientos que contenían formulas de Na⁺ frente a las que contenían K⁺ (7).

En lo que sí parece haber una clara asociación es en que la ingesta de Na⁺ en las distintas formulaciones favorece la excreción urinaria del mismo, lo que conlleva una reabsorción de citrato favoreciendo la hipocitraturia. El citrato actúa como inhibidor de la cristalización, de manera que un descenso en el mismo puede ayudar a la aparición de futuros cálculos (6).

Además de lo anteriormente expuesto, debemos tener en cuenta los posibles efectos secundarios derivados de la toma de estos compuestos.

La ingesta de bicarbonato de sodio en exceso conlleva un aumento de volumen extracelular, por lo que habrá que prestar especial atención en aquellos pacientes que presenten hipertensión arterial, antecedentes de insuficiencia cardíaca descompensada con función ventricular descendida, y cirrosis hepática (8).

Debido a estos motivos, es preferido el uso de formulaciones de sales con base de potasio frente a aquellas que se basan en sodio, ya que permiten corregir el pH urinario a la vez que ayudan a corregir la hipocitraturia, sin aumentar el riesgo de formación de cálculos de componente cálcico.

El tratamiento que ha recibido nuestra paciente comprende una combinación de distintas moléculas entre las que destacan el citrato de potasio, el citrato de magnesio y extracto seco de cacao (40% de teobromina).

En este contexto, la combinación de citrato potásico con teobromina sugiere una mayor eficacia en el tratamiento y prevención de las litiasis de ácido úrico en estudios preliminares. La teobromina es una molécula presente en el cacao, que pertenece a la familia de las xantinas alcaloides. Estudios in vitro han demostrado una fuerte inhibición en la cristalización del ácido úrico, especialmente a pHs entre 5 y 5,5 (9). Con esta molécula podríamos solventar el problema de la alcalinización excesiva del pH por encima de 6,2 con el tratamiento de citrato en monoterapia, ya que el uso exclusivo del citrato supone un riesgo para la precipitación de sales de fosfato cálcico, que podría conllevar la formación de otro tipo de litiasis. Por tanto, el empleo de un alcalinizador de la orina, como el citrato, unido a un inhibidor de la cristalización del AU, como la teobromina, podría permitir disminuir las dosis del álcali, de manera que prevendríamos alcanzar un pH elevado y la futura síntesis de cálculos cálcicos (10).

5. Conclusiones y recomendaciones

Las litiasis de ácido úrico conllevan una disminución en la calidad de vida de los pacientes y un gasto socio-sanitario muy elevado debido a la presencia de cólicos renoureterales de repetición y las múltiples visitas al hospital, sumado, en ocasiones, a la necesidad de intervenciones repetidas. El tratamiento de las mismas con alcalinizadores de la orina ha demostrado gran eficacia en su resolución y prevención, suponiendo un fármaco seguro y bien tolerado a largo plazo.

6. Referencias bibliográficas

1. Arias Vega MR, Pérula de Torres LA, Carrasco Valiente J, Requena Tapia MJ, Jiménez García C, Silva Ayçaguer LC. Prevalencia de la urolitiasis en la población española de 40 a 65 años: Estudio PreLiRenE. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(12):525–31.
2. *Kc M, Leslie SW. Uric Acid Nephrolithiasis. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017;58(5):299–306.
4. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ III, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):804–11.
5. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345(aug29 2):e5287.
6. *Preminger GM, Sakhaee K, Pak CY. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol*. 1988;139(2):240–2.
7. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):981–91.
8. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, Raj DS, Wolf M, Fried LF, et al. A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: The BASE pilot trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):161–74.
9. **Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis. *PLoS One*. 2014;9(10):e111184.
10. *Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvo 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.