

Estudio de casos y controles sobre cólicos nefríticos y consumo de fármacos predisponentes

Luis Álvarez Dumont^a, Ma Carmen Vázquez Céspedes^b, Esther Romero Herreros^c,
María Dolores Jiménez López^d, Juan Luis López Carrasco^e, Jesús López-Torres Hidalgo^f

^a Médico de Familia.
Centro de Salud de Riopar
(Albacete).

^b Enfermera. Servicio de
Urgencias de Atención
Primaria (Albacete).

^c Médico de Familia.
Residencia de Mayores
Vasco Núñez de Balboa
(Albacete).

^d Médico de Familia.
Servicio de Urgencias
de Atención Primaria
(Albacete).

^e Médico de Familia.
Centro de Salud Zona 2
(Albacete).

^f Médico de Familia.
Área de Investigación,
Docencia y Formación
del Servicio de Salud de
Castilla-La Mancha.

Correspondencia:
Luis Álvarez Dumont.
C/ Huertas 3, Riopar
(Albacete).
Tfno.: 967435125,
e-mail: luisa@sescam.jccm.es.

Recibido el 15 de diciembre
de 2006.

Aceptado para su publicación
el 20 de enero de 2007.

RESUMEN

Objetivo. Comprobar si los pacientes diagnosticados en Atención Primaria de cólico nefrítico presentan una mayor exposición al consumo de fármacos predisponentes.

Diseño. Estudio observacional analítico de casos y controles.

Participantes. Una muestra de 43 pacientes diagnosticados de cólico nefrítico (casos) son comparados con 43 controles.

Emplazamiento. Consultas de Atención Primaria y Servicio de Urgencias extrahospitalario.

Mediciones. En casos y en controles se determinaron las siguientes variables: motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes familiares de litiasis, antecedentes personales de cólicos nefríticos o cálculos en el aparato urinario, antecedentes personales de infecciones urinarias, hipercalcemia, hipercalciuria o hiperuricemia y consumo previo de fármacos predisponentes de urolitiasis o de otros fármacos. En los casos se anotaron datos de anamnesis, exploración, tratamiento y conducta seguida con el paciente.

Resultados. En los pacientes diagnosticados de cólico nefrítico los síntomas más frecuentes fueron: dolor lumbar (95,3%), dolor abdominal (44,2%), náuseas/vómitos (58,1%) y polaquiuria (46,5%). En cuanto a exploración y pruebas complementarias, presentaba puño percusión positiva el 69,8%, hematuria el 86,0% y fiebre el 4,7%. El consumo de fármacos predisponentes no había sido significativamente superior en los casos respecto a los controles, tanto al considerar el consumo de cada uno de los fármacos individualmente como el consumo de cualquiera de ellos (23,3% en casos versus 32,6% en controles; OR: 0,63; IC 95%: 0,24 - 1,63). El consumo previo de otros fármacos (no predisponentes de urolitiasis) tampoco había sido significativamente superior en los pacientes con cólico nefrítico, siendo el número medio de 1,09 ± 1,54 DE en casos y de 1,14 ± 1,44 DE en controles.

Conclusiones. No hemos hallado relación alguna entre la aparición de cólicos nefríticos y el consumo de fármacos descritos como predisponentes. Se trata de una causa poco común de la enfermedad y permanece como incierto el papel que juegan algunos de estos fármacos.

Palabras clave. Litiasis urinaria, fármacos.

ABSTRACT

Case-control study on nephritic colic and predisposing drugs

Objective. To determine if patients diagnosed with nephritic colic at Primary Care Centres are more exposed to predisposing drugs.

Design. Case-control observational, analytical study.

Participants. A sample of 43 patients diagnosed with nephritic colic are compared with 43 controls.

Setting. Primary Care Centres and Casualty Departments.

Measurements. The following variables were determined in patients and controls: reason for visit, age, gender, family background of lithiasis, personal background of nephritic colic or stones in the urinary tract, urinary infections, hypercalcaemia, hypercalciuria or hyperuricaemia and prior consumption of predisposing drugs for urolithiasis or of other drugs. For the patients, their medical history, examination, treatment and patient follow up were recorded.

Results. In patients diagnosed with nephritic colic the most frequent symptoms were: back pain (95.3%), abdominal pain (44.2%), nausea/vomiting (58.1%) and pollakiuria (46.5%). As regards examination and complementary tests, 69.8% of patients had haematuria and 4.7% had fever. The consumption of predisposing drugs was not significantly higher in patients compared to controls, both when considering each drug separately and when considering the consumption of any one of them (23.3% in patients vs 32.6% in controls; OR: 0.63; CI 95%: 0.24 - 1.63). Prior consumption of other drugs (not predisposing for urolithiasis) was not significantly higher in patients with nephritic colic, the mean number of drugs being 1.09 ± 1.54 SD in patients and 1.14 ± 1.44 SD in controls.

Conclusions. We did not find any relation between the occurrence of nephritic colic and consumption of drugs described as predisposing. This is an uncommon cause of the disease and the role some of these drugs play remains uncertain.

Key words. Urinary lithiasis, drugs.

INTRODUCCIÓN

En los países industrializados la prevalencia de la litiasis renal oscila entre el 1 y el 10% (en España afecta al 4,2% de la población¹) y en el 50-70% de los casos se trata de cálculos de oxalato cálcico. La urolitiasis es una enfermedad de origen multicausal en cuya etiopatogenia intervienen diversos factores. Los factores intrínsecos están relacionados con las características propias del individuo, los extrínsecos están relacionados con la dieta y con los estilos de vida.

En la mayoría de cólicos nefríticos no se identifica la causa ni hay enfermedad de base, y son muy poco frecuentes los casos secundarios a enfermedades predisponentes, como hiperparatiroidismo, acidosis tubular renal, cistinuria, trastornos mieloproliferativos, sarcoidosis, inmovilización prolongada, enfermedad de Crohn, by-pass yeyuno-ileal o infecciones recurrentes del tracto urinario. En casos de múltiples recurrencias deben tenerse en cuenta estas posibilidades descritas anteriormente.

Los cálculos inducidos por drogas representan una baja proporción de todos los cálculos renales^{2,3} y se incluyen dos categorías: los que resultan de la cristalización urinaria de un fármaco o metabolito poco soluble y excretado por la orina en grandes cantidades y los que se deben a los efectos metabólicos de algún fármaco.

El papel etiológico de los fármacos es incierto, sobre todo ácido acetil salicílico (AAS) y tiazidas, aunque este grupo de diuréticos podrían jugar un papel preventivo en pacientes con cálculos recurrentes e hipercalcemia⁴. Otros fármacos implicados son⁵: diuréticos del asa, sulfamidas, antiácidos con calcio o con aluminio, acetazolamida, corticoides, colchicina, probenecid y vitamina D, A y C.

El objetivo de este estudio ha sido comprobar si los pacientes diagnosticados en Atención Primaria de cólico nefrítico presentan una mayor exposición al consumo de fármacos predisponentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional analítico en el que 43 pacientes diagnosticados de cólico nefrítico (casos) son comparados con 43 controles para contrastar la hipótesis de un mayor consumo, en los primeros, de fármacos predisponentes de urolitiasis. Tanto los casos como los controles fueron seleccionados en cuatro consultas de Medicina de Familia (Centros de Salud de Riopar, Zona II y Zona VII de Albacete) y en el Servicio de Urgencias de Atención Primaria de la

ciudad de Albacete. El tamaño muestral corresponde a un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,10 y una diferencia de proporciones de exposición a dichos fármacos del 30%. El número de casos fue similar al número de controles y éstos fueron apareados por sexo y edad (± 5 años), siendo seleccionados consecutivamente a los casos entre los pacientes que acudieron a los mismos centros sanitarios por motivos de consulta diferentes a los síntomas propios del cólico nefrítico, excluyéndose los motivos burocráticos. Tanto los casos como los controles fueron seleccionados durante 2004 y 2005.

En casos y en controles se determinaron, mediante entrevista personal, las siguientes variables: motivo de consulta, edad, sexo, antecedentes familiares de litiasis, antecedentes personales de cólicos nefríticos o de cálculos en el aparato urinario, antecedentes personales de infecciones urinarias, hipercalcemia, hipercalcemia o hiperuricemia y consumo en años anteriores (al menos durante tres meses) de fármacos predisponentes de urolitiasis (ácido acetil salicílico, diuréticos, antiácidos, acetazolamida, corticoides, teofilinas, alopurinol, vitaminas D o C o suplementos de calcio) o de otros fármacos. Sólo en los casos se anotaron datos de anamnesis (presencia o ausencia de dolor cólico lumbar unilateral irradiado a regiones inguinal o genital, dolor abdominal agudo, náuseas o vómitos y polaquiuria), exploración (presencia o ausencia de puño percusión positiva, hematuria comprobada mediante tira reactiva o analítica de orina, fiebre, solicitud de radiografía simple de aparato urinario y solicitud de ecografía reno-vesical) tratamiento prescrito (diclofenaco, ketorolaco, metamizol u otros) y conducta seguida con el paciente (derivación o no al servicio de urgencias hospitalario).

Se realizó un análisis estadístico mediante estadística descriptiva y pruebas de comparación de medias (t-Student y U de Mann-Whitney) y proporciones (chi-cuadrado y test exacto de Fisher) en grupos independientes. Como medida de asociación se calculó la razón de odds junto a su intervalo de confianza al 95%. Los datos fueron analizados mediante programa estadístico SPSS 14.0.

RESULTADOS

De forma similar en casos y en controles fue superior la proporción de hombres (58,1%), siendo su edad media de 51,6 años $\pm 17,2$ DE en casos y de 50,4 $\pm 17,1$ DE en controles. Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados en consultas de medicina de familia (60,5%) y en el Servicio de Urgencias extrahospitalario (39,5%).

Fármacos	Casos (n = 43) No (%)	Controles (n = 43) No (%)	OR (IC 95%)
Ácido Acetil Salicílico	6 (14,0)	4 (9,3)	1,5 (0,4 – 6,0)
Diuréticos	5 (11,6)	7 (16,3)	0,7 (0,2 – 2,3)
Antiácidos	3 (7,0)	3 (7,0)	1,0 (0,2 – 5,2)
Corticoides	0 (0,0)	2 (4,7)	-
Teofilinas	0 (0,0)	1 (2,3)	-
Alopurinol	2 (4,7)	0 (0,0)	-
Vitamina C	1 (2,3)	0 (0,0)	-
Calcio	0 (0,0)	1 (2,3)	-
Cualquier fármaco predisponente	10 (23,3)	14 (32,6)	0,6 (0,2 – 1,6)
Cualquier fármaco no predisponente	23 (53,5)	23 (53,5)	1,0 (0,4 – 2,3)
Cualquier fármaco	27 (62,8)	25 (58,1)	1,2 (0,5 – 2,9)

Tabla 1. Distribución del consumo de fármacos en casos y controles.

En los pacientes diagnosticados de cólico nefrítico los síntomas presentes más frecuentes fueron: dolor lumbar (95,3%), dolor abdominal (44,2%), náuseas o vómitos (58,1%) y polaquiuria (46,5%). Existían antecedentes familiares de cólicos nefríticos en 25 pacientes (58,1%) y personales en 17 (39,5%), infecciones urinarias en 15 (34,9%), hiperuricemia en 5 (11,6%) e hipercalcemia en 2 (4,7%). En cuanto a exploración y pruebas complementarias, presentaba puño percusión lumbar positiva el 69,8%, hematuria el 86,0% y fiebre el 4,7%. Se solicitó exploración radiológica en el 20,9% de los casos y ecografía en el 9,3%, siendo derivados a atención especializada 6 pacientes (14,0%). Los tratamientos farmacológicos más utilizados fueron: diclofenaco (74,4%) y metamizol (48,8%).

La distribución del consumo de fármacos en casos y controles se muestra en la tabla 1. El consumo de fármacos predisponentes no había sido significativamente superior en los casos respecto a los controles, tanto al considerar el consumo de cada uno de los fármacos individualmente como el consumo de cualquiera de ellos (23,3% en casos versus 32,6% en controles; OR: 0,63; IC 95%: 0,24 - 1,63). El número medio de fármacos predisponentes no resultó significativamente diferente en casos y controles (0,39 ± 0,79 DE versus 0,44 ± 0,73 DE). El consumo previo de otros fármacos (no predisponentes de urolitiasis) tampoco había sido significativamente superior en los pacientes con cólico nefrítico, siendo el número medio de 1,09 ± 1,54 DE en casos y de 1,14 ± 1,44 DE en controles. De igual forma, el número medio de todos los fármacos (predisponentes y no predisponentes) tampoco resultó significativamente diferente en ambos grupos (1,49 ± 1,78 DE en casos y 1,58 ± 1,85 DE en controles).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no hemos hallado relación alguna entre la aparición de cólicos nefríticos y el consumo de fármacos previamente descritos como predisponentes, sin embargo, varios estudios anteriores han

demostrado una relación entre litiasis renal y consumo de algunos fármacos⁶. Los cálculos inducidos por este motivo ocurren más a menudo cuando las dosis son elevadas o los tratamientos permanecen durante mucho tiempo, pero existen también factores de riesgo del paciente relacionados con el ph y el volumen urinarios y también otros parámetros que podrían servir de base para el tratamiento preventivo de tales cálculos. Un mejor conocimiento de las complicaciones litogénicas de algunos tratamientos médicos y de sus características de solubilidad podría ayudar a reducir la incidencia de litiasis inducidas por fármacos, especialmente en pacientes con factores de riesgo previamente identificados².

Aunque en el caso de los diuréticos hemos observado un mayor consumo en los controles que en los casos, el triamtirene fue el fármaco que con más frecuencia aparecía en los análisis de cálculos urinarios durante los años setenta y aún hoy es responsable de un número significativo de cálculos. Ha sido confirmado que dicho fármaco y su metabolito hidroxitriamtirene son muy poco solubles y saturan la orina en un breve periodo de tiempo tras su ingestión, pudiendo intervenir también en el fenómeno inicial de la nucleación⁶.

Sin embargo, en la última década los fármacos usados en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH, como indinavir y sulfadiacina, ocupan un lugar más destacado como ejemplo de fármacos contenidos en los cálculos. Además de éstos, aproximadamente otras veinte moléculas pueden inducir nefrolitiasis en pacientes que reciben tratamientos prolongados o a altas dosis³. En este sentido, la incidencia de cálculos resultantes de la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D podría estar subestimada³.

Entre 1991 y 2000 se realizó un estudio basado en el análisis de 22.510 cálculos urinarios⁷, observándose la presencia de fármacos en los mismos únicamente en 238 (1,0%), especialmente indinavir (52,9%), tria-

mtirene (18.1%) y sulfamidas (12.2%). Por otra parte, se comprobó una nefrolitiasis metabólica inducida por drogas en 140 casos (0,6%), relacionándose principalmente con suplementos de calcio y vitamina D (40,0%) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (23.6%). Los autores afirman que la composición de los cálculos no sólo depende del fármaco inductor, sino también del estado metabólico del paciente. En la actualidad, los cálculos inducidos por drogas podrían suponer sólo el 1,6% de todos los cálculos⁷.

La existencia de nefrolitiasis inducidas por fármacos resalta la importancia de los análisis de calculus urinarios⁶, pero se trata de una causa poco común de la enfermedad, permaneciendo como incierto el papel que juegan algunos de los fármacos descritos hasta ahora como factores predisponentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Celaya M, Sánchez MD, Alonso E. Litiasis Urinaria. Actualización en Medicina de Familia 2005; 1:245-56.
2. Servais A, Daudon M, Knebelman B. Drug-induced renal calculi. *Ann Urol (Paris)* 2006; 40(2):57-68.
3. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64(3):245-75.
4. Ulmann A, Sayegh F, Clavel J, Lacour B. Incidence of lithiasic recurrence after a diuretic therapy, alone or combined with treatment by a thiazide diuretic or phosphorus. *Presse Med* 1984; 13(20):1257-60.
5. Vil G, Meyers A. Recurrent renalstone diseases-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001; 358:651-6.
6. Lucas C, Cukier J, Daudon M, Protat MF, Reveillaud RJ. Triamterene induced nephrolithiasis. *J Urol (Paris)* 1982; 88(1):37-42.
7. Cohen-Solal F, Abdelmoula J, Hoarau MP, Jungers P, Lacour B, Daudon M. Urinary lithiasis of medical origin. *Therapie* 2001; 56(6):743-50.