

USO DE LOS INHIBIDORES EN LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS* EN EL TRATAMIENTO DEL CÓLICO NEFROURETERAL AGUDO DE ORIGEN LITIÁSICO

*Karl Chandeck Monteza ***

*Leonidas Cerrud Cerrud ****

INTRODUCCION

La obstrucción ureteral aguda secundaria a litiasis, es un cuadro común en los cuartos de urgencias, que se manifiesta frecuentemente por dolor tipo cólico agudo y severo, a menudo acompañado de náuseas, vómitos, eritrocituria y un patrón radiográfico característico en la urografía excretora (UE)¹. Se han analizado muchas teorías acerca del beneficio de la hidratación IV durante el cólico².

Proximal al sitio de la obstrucción, la presión de la columna de orina aumenta en poco tiempo, lo cual, aumenta la tensión en la pared uretral, distendiéndola, al igual que en la zona pielocalicial donde aumenta la presión pielocalicial desde valores normales de 6 a 12 mmHg hasta 90 110 mmHg⁴, lo cual llega a producir una hipertensión en todo el riñón con distensión de una cápsula propia del mismo, con el resultante cólico 14,15.

En los riñones obstruidos de forma aguda y total aumenta el flujo plasmático renal (FPR) en las etapas iniciales debido a una disminución en la resistencia de la pared de los vasos preglomerulares^{4,7,8} dicho aumento del flujo plasmático renal (FPR) produce un aumento de la presión de filtración glomerular PFG o presión hidrostática, esto a su vez aumenta la diuresis y ésta la presión pielocalicial (PPC). La disminución de la resistencia de la pared de los

vasos preglomerulares dependen de la liberación de las prostaglandinas (PG)^{7,8}. La obstrucción ureteral aguda en perros aumenta la liberación de PG y, éstas el FPR, todo lo que es abolido si se inyecta previamente un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas (ISP) IV: indometacina³. La PG-E1 y PG-E2 aumentan por la diuresis y así la PPC ya alta por el mayor FPR en etapas iniciales de obstrucción.

La PG-E1 y E2 también aumentan la natriuresis, kaliuresis y el FPR si se aplican a la arteria renal de perros⁵. La PG-Es inhibe la reabsorción de agua que induce la hormona antidiurética (HAD) en los tubos colectores del conejo¹² facilitando la diuresis. Las PG-I2, E2 y D2 pueden liberar renina en nefronas corticales⁷, lo que aumenta la secreción de Aldosterona, ésta a su vez aumentará la presión arterial y por ende la PFG, todo lo que lleva a una mayor diuresis, mayor PPC, mayor distensión capsular y mayor dolor, perpetuando el estímulo doloroso. Además la síntesis de PG aumenta con la vasoconstricción arterial mediada por la liberación de renina y aldosterona¹¹. La PG-Es y la PG-I2 sensibilizan las terminaciones de nervios aferentes renales a efectos químicos y mecánicos en el hombre, constituyendo un sistema amplificador del mecanismo de dolor¹¹. Sjodin y Holmund^{10,13} obtuvieron éxito analgésico en un 80% de los pacientes con cólico nefroureteral agudo (CNUA), tratados con ISP por vía intravenosa (IV). Grenabo et al⁸ obtuvo un 100% analgésico con indometacina IV en pacientes con valores altos de HAD y osmolaridad

* Piroxicam, Feldene de Pfizer S.A.

** Residente de tercer año.

*** Jefe de Docencia del Servicio de Urología, Hospital Santo Tomás (HST), Panamá

sanguínea, sin embargo en aquellos pacientes hidratados previamente y, por consiguiente con valores bajos de HAD y osmolaridad obtuvo sólo analgesia parcial o nula. Edna⁶ comprobó que la hidratación posterior al ISP no afecta la analgesia de los ISP en el CNUA.

MATERIAL Y METODO

Estudiamos ocho pacientes (seis varones, dos mujeres), entre julio 1987 y diciembre 1988, hospitalizados en el cuarto de urgencias con diagnóstico (Dx) de CNUA de origen litiasico comprobado por UE. La edad promedio fue 33.3 años (rango 20-49). Una vez hecho el Dx se les aplicó 20 mg de Piroxicam intramuscular (IM), y el efecto analgésico fue registrado cada 15 minutos según la escala visual y por interrogatorio directo al paciente, hasta que manifestasen alivio total. Si al completar 60 minutos, no presentaban alivio total se les administraban otros 20 mg de piroxicam, continuando la observación por 60 minutos más, al final de los cuales si no obtenían alivio se les administró Meperidina (Demerol). El dolor se clasificó en Severo (+++), Moderado (++) , Leve (+) y sin dolor (-). A todos se les determinó: Hb, Hto, GB con diferencial, Creat, NUS, Acido Urico, Na, K, Cl, HCO₃, Ca, P, urinálisis (con atención a la gravedad específica (GE) como marcador indirecto del estado de hidratación del paciente) y, UE con 60 cc de Conray IV disuelto en 40 cc de D/A al 5% tomando placas simple, de 5, 10, 15 (OPI y OPD) y 30 minutos. Luego se inyectó el Piroxicam IM e inmediatamente se les administró una venoclisis de D/A 5% 1 litro en 12 horas y al finalizar ésta se les midió de nuevo la GE en orina. A todos se les continuó tratamiento de sostén con 20 mg de Piroxicam V.O. o supositorio cada día por 10 días. Si en estos días repetía el cólico se les aplicaba una ampolla de 40 mg de Piroxicam IM y, se reiniciaba el tratamiento de sostén. Tres (3) pacientes tuvieron cólico recidivante a los 30 días, otro a los 41 días y otro a los 132 días del ataque inicial cediendo todos con una dosis de 20

mg de Piroxicam IM. Todos expulsaron los cálculos espontáneamente en un rango de 30 días a 185 días del cólico inicial. Se les determinó Creat, NUS, urinálisis y se practicó otra UE al expulsar el cálculo. Un paciente presentó cálculo de ácido úrico radiolúcido y 9.1 mg de uricosemia, tratándosele con bicarbonato de sodio IV y VO., y suspensión de la tiacida, se le dio alopurinol. El Piroxicam es uricosútrico.

RESULTADOS

Cinco pacientes (tres varones y dos mujeres) obtuvieron alivio total con una dosis de 20 mg de Piroxicam en un promedio de 30 a 45 minutos de inyectado, otro con alivio parcial, requirió otra dosis de 20 mg obteniendo alivio total a los 90 minutos de la dosis inicial, totalizando seis de ocho pacientes aliviados (75%), porcentaje similar al encontrado con ISP IV 10, 13. Dos pacientes (2), no obtuvieron alivio total con los segundos 20 mg y a los 120 minutos se les aplicó Demerol. Todos los pacientes que obtuvieron alivio total presentaban GE mayor de 1025 (VN: 1015-1025), con promedio de 1030. Los pacientes sin alivio total presentaban GE menor de 1015 ver tabla I. Todos tenían valores normales de Creat, NUS, Ca y P., además todos tenían leucocitosis de 10 a 12 mil con necrofilia leve de 70 a 80%. Cristaluria de oxalotos en 6 de 8 pacientes, leucocituria moderada en 2 de 8, eritrocituria de 40 o más por campo en todos los pacientes. El paciente que ameritó 40 mg para obtener alivio total tenía 9.1 mg de ácido úrico en plasma con detención del contraste en el tercio medio del uréter derecho y recibía tiacidas para su hipertensión arterial, luego de suspender la tiacida y corregir su pH urinario con bicarbonato más añadir Alopurinol, se normalizó su ácido úrico en sangre y el pH urinario. Todos los cálculos radiopacos midieron entre 4 y 8 mm en su eje mayor longitudinal con $x=5.7$ mm. Tabla II. Ningún paciente tenía fiebre o signo de ITU activa.

espasmolíticos previos. Los dos pacientes con cálculos más grandes obtuvieron alivio en menos de 60 minutos con sólo 20 mg. Tabla II. El período expulsivo más corto fue de 30 días y el más demorado de 185 días, que correspondió al paciente con alivio más pronto de 15 minutos y al de GE, mayor. El promedio de expulsión fue 95 días (unos tres meses) con un 60% (4 de 7) en menos de tres meses. Las UE ulteriores, (el día expulsivo y tres meses después), no evidenciaron estrecheces, ni ectasias. Tabla II. La relación por sexo fue 3 de 1 (hombres : mujer); 5 de 8 en el lado derecho; 3 de 8 en tercio ureteral superior, 3 de 8 en el medio y otro en la unión del medio e inferior derecho. Tabla II.

DISCUSION

Los estudios in vitro y en vivo revisados usando ISP IV con éxito en 70 a 80% de los pacientes y los nuevos conceptos fisiopatológicos del CNUA motivaron este estudio, que limitado por carecer de ISP IV nos condujo a probar al ISP de mayor vida media de uso IM en nuestro medio: Piroxicam. Los resultados obtenidos, aunque la casuística es baja, son alentadores, toda vez que otros pacientes así tratados y no incluidos en el presente trabajo siguen respondiendo a su uso. No podemos concluir de este trabajo que, el estado de hidratación previo del paciente garantice o no el éxito del ISP como analgésico, pero los resultados así lo hacen suponer pues, sólo aquellos pacientes previamente hidratados no respondieron al Piroxicam y, además presentaban las GE menores, estas observaciones unidas a las señaladas por Edna⁶ y Grenabo⁸ sugieren la validez clínica de los ISP en el CNUA. De acuerdo a nuestros resultados el porcentaje de alivio total y el tiempo en que se obtuvo no justifican el uso de ISP IV, puesto que la analgesia se obtiene con igual rapidez, pero su duración es más prolongada, además de su más fácil aplicación tanto en el ataque agudo, como en el tratamiento de sostén,

además de su mayor disponibilidad y de ser uricosúrico.

RESUMEN

Se trataron ocho (8) pacientes con cólico nefroureteral agudo (CNUA) de origen litiasico comprobado por urografía excretora (UE), utilizando un inhibidor de síntesis de prostaglandinas (ISP), el Piroxicam por vía intramuscular (IM), en dosis de 20 mg inicial y 20 mg a los 60 minutos. Se analizan los resultados de analgesia y los estados de hidratación y gravedad específica en orina previos al uso del ISP. Se revisa la fisiopatología del CNUA y la nueva farmacoterapia del mismo, así como la literatura del tema. El objetivo del trabajo es presentar un tratamiento nuevo para el CNUA por vía IM, económico y eficaz en medio de las limitaciones de pruebas sofisticadas de laboratorio del cuarto de urgencia y por no contar a la fecha con ISP de uso IV.

Cinco de ocho pacientes, 62.5% obtiene alivio total con una primera dosis de 20 mg y, uno requirió otros 20 mg, totalizando seis de ocho, para un 75%. Estos hallazgos sugieren que los ISP vía IM son útiles para aliviar el CNUA¹⁰

SUMMARY

Eight patients with acute lithiasic reno-urethral colic, confirmed through excretory urography (EU), were treated with intramuscular (IM) Piroxicam, a prostaglandin synthesis inhibitor (PSI), at a dose of 20 mg, followed by 20 additional mg, 60 minutes later. Analgesic results, states of hidratación, and urine specific density previous to the administration of the PSI were analyzed. The acute lithiasic reno-urethral colic phisio-phatology and new pharmaceutical approaches are summarized. The objective of his study is to present a new treatment for the acute lithiasic reno-urethral colic, via an IM PSI, which is economical and successful, taking into account the limitations in performing sophisti-

TABLA No. I
Efecto Analgésico del Piroxicam

Pte.	Edad	Sex.	GE.	to	Nivel Dolor								
					1ª dosis				2ª dosis				
					15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
1	20	M	1030	+++	++	+	-						
2	31	M	1033	+++	+	-							
3		F	1030	+++	++	++	+	-					
4	42	F	1028	+++	+++	++	++	-					
5	49	M	1025	+++	+++	+++	++	++	+	-			
6	27	M	1027	+++	++	++	+	-					
7	36	M	1015	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++ (demerol)
8	25	M	1010	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	+ (demerol)

(To) Nivel de dolor inicial, (+++) Severo (++) moderado, (+) Leve, (-) alivio total.

TABLA No. II
Características de cada paciente y su cálculo

PTE.	TAMAÑO	LOCALIZACION	ANALITICA	T. ANALGESIA TOTAL	PERIODO EXPULSIVO
1	4mm	1/3 sup. der.	Oxalato Ca	antes de 45'	55 días
2	6mm	1/3 sup. izq.	Oxalato Ca	antes de 30'	185 días
3	6mm	1/3 med. der.	Fosfato Ca y Mg	antes de 60'	30 días
4	7 mm	1/3 sup. der.	Oxalato Ca.	antes de 60'	122 días
5	?	1/3 med. der	A. úrico?	entre 45 y 90'	?
6	8 mm	1/3 med. der.	Oxalato Ca y Mg	antes de 60'	123 días
7	4 mm	1/3 inf. izq.	Oxalato Ca	No tuvo alivio total en 120'	86 días
8	5 mm	unión 1/3 med. e inf. der	Oxalato y Fosfato Ca.	No tuvo alivio Total en 120'	70 días

La química analítica de los cálculos reveló que: 50% (4 de 8) de oxalato cálcico puro, 12.5% (1 de 8) de oxalato y fosfato cálcico, 12.5% (1 de 8) oxalato de calcio y amonio, 12.5% (1 de 8) de ácido úrico y 12.5% (1 de 8) de fosfato cálcico y amonio. El 75% (6 de 8) oxalato cálcico y un 80% al calcio, como componente principal,

valores similares señalados por Aiken ¹, Tabla II. El período de analgesia más común fue entre los 15 y los 60 minutos para 5 de 8 pacientes (62.5%) y a 90 minutos para (6 de 8) 75%.

Es de notar que los dos cálculos más pequeños corresponden a los dos pacientes sin alivio total y que habían recibido hidratación IV y

cated laboratory tests in the emergency room, and the absence of an intravenous PSI. Five of the eight patients (62.5%) obtained full pain relief with a single dose of 20 mg of IM Piroxicam, while one more required an additional 20 mg, for a total of six of eight patients (75%) relieved. These findings suggest that IM PSIs are useful for relieving pain in the acute lithiasic reno-urethral colic.

BIBLIOGRAFIA

1. Alken Carl E., May P., Braun J.: Urolitiasis. Barcelona, Editora Toray, 1982, p 30.
2. Algood CB., Sood N., Fairchild T., Mayo ME.: Experimental Study of ureteral calculus disease: Effects of calculus size, obstruction and hydration. *Journal of Urology*. 130 p 999, 1983.
3. Allen JT., Vaughan ED., Gillenwater JY.: The Effect of Indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral obstruction in awake dogs. *Invest Urology*. 15, p 324, 1978.
4. Campbell MF., Harrison JH.: *Urology*, fourth Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986, Vol. I, Section III.
5. Dunn MJ., Hood VL.: Prostaglandin in the kidney. *Am. Journal of Physiology*, 233, p 169-184, 1977.
6. Edna TH., Hesselberg F., Loe B.: Indomethacin in the treatment of ureteral colic, is fluid restriction necessary? *Journal of Urology*, 136 Aug, p 390-392, 1986.
7. Goodman LS., Gilman A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Edition, New York, Macmillan Publishing Co. Inc. 1985, chapter 28 and 29.
8. Grenabo L., Holmund D., Sjödin J., Delln K.: ADH levels and the effect of Indomethacin on ureteral colic., *Journal of Urology*, 129, p 941-943, 1983.
9. Güllner HG.: Prostaglandin actions on the adrenergic nervous system, *Klinik Wochenschrift*, 61 533, 1983.
10. Holmund D., Sjödin JG.: Treatment of ureteral colic with IV. Indomethacin, *Journal of Urology*, 120, p 676, 1978.
11. Moncada S., Vane JR.: Pharmacology and Endogenous roles of PG endoperoxides, Tromboxane A₂, Prostacyclin. *Pharmacology Rev.* 30, p 293-331, 1979.
12. Nakano J., Koss MC.: Pathophysiological roles of PG and the action of Aspirin-like drugs. *South-Medicine Journal* 66, 709, 1973.
13. Sjödin JG., Wahlberg J., Persoon AE.: The effect of Indomethacin on glomerular capillary pressure and pelvic pressure during ureteral obstruction, *Journal of Urology* 127 p 1017, 1982.
14. Vaughan ED., Shenasky JH., Gillenwater JY.: Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. *Invest Urology*, 9, p 109, 1979.
15. Wilson DR.: Pathophysiology of obstructive nephropathy *Kidney Int*, 18, p 281, 1980.