



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



Original breve - Endourología/urolitiasis

Factores predictivos para la expulsión de la litiasis ureteral

J. Sáenz Medina*, R.O. Alarcón Parra, E. Redondo González, L. Llanes González, L. Crespo Martínez, L. Fernández Montarroso, M. Durán Poveda y A. Páez Borda

Servicio de Urología, Departamento de Cirugía, Hospital de Fuenlabrada, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2010

Aceptado el 13 de mayo de 2010

On-line el 18 de junio de 2010

Palabras clave:

Análisis multivariante

Litiasis ureteral

Tratamiento médico

R E S U M E N

El tratamiento médico, la litotricia y la ureteroscopia son opciones terapéuticas para el tratamiento de la litiasis ureteral. La ureteroscopia y la litotricia son altamente resolutivas, si bien no están exentas de riesgos quirúrgicos y anestésicos. El tratamiento médico expulsivo es menos efectivo pero carece de esos riesgos. La selección de enfermos para el tratamiento médico debe ser cuidadosa, atendiendo a factores como el tamaño, la composición y la localización de la litiasis.

Objetivos: Analizar retrospectivamente el papel de las características litiasicas y de la medicación (alfabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o la combinación de ambos) como factores predictivos de la expulsión de cálculos ureterales.

Material y métodos: Para el estudio se encontraron disponibles 278 litiasis ureterales correspondientes a 260 enfermos. La variable principal del estudio fue el «resultado clínico» (expulsión o persistencia de la litiasis). Se analizaron la influencia de la localización, el tamaño, la composición y la medicación administrada (alfabloqueantes, AINE o la combinación de ambos) con el test de la chi cuadrado. A continuación, se llevó a cabo un análisis multivariante con un modelo de regresión logística para estudiar la influencia de cada una de las variables en presencia del resto de las covariables.

Resultados: Se produjo la expulsión del 34,2% de las litiasis. La localización (uréter pelviano, odds ratio [OR]= 1,823; $p=0,02$), el tamaño (<5 mm, OR=3,37; $p<0,001$) y la medicación administrada (combinación de alfabloqueantes y AINE, OR=8,70; $p<0,001$) resultaron factores predictivos para la expulsión. El análisis multivariante confirmó al tamaño ($p=0,006$) y a la medicación ($p<0,001$) como factores predictivos independientes. El tratamiento con una combinación de AINE y alfabloqueantes multiplica por 8,21 (intervalo de confianza del 95%: 3,37-20,01) las posibilidades de expulsión en comparación con la mera actitud expectante.

Conclusiones: El tamaño del cálculo y la medicación son factores predictivos independientes para la expulsión de la litiasis ureteral.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic factors of spontaneous expulsion in ureteral lithiasis

A B S T R A C T

Medical treatment, extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and ureteroscopy are therapeutic options for ureteral stones. EWSL and endoscopic treatment of ureteral stones

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiersaenzmedina@yahoo.es (J. Sáenz Medina).

Keywords:

Multivariate analysis

Ureteral stone

Medical treatment

have a high success rate. However it has surgical as well as anaesthetic risks. For many patients, a medicinal treatment without invasive procedures is an option. Watchful waiting does not always result in stone clearance and may be associated with recurrent renal colic. The study of the prognostic factors for expulsion and the medical therapy will help us to select candidates for medical expulsive treatment.

Objectives: To evaluate the characteristics of the stones and the medication administered (alpha blockers, NSAIDs or a combination of both) as predictors of spontaneous passage of the stone.

Material and methods: A retrospective observational study of 260 patients with 278 ureteral stones was conducted. Primary endpoint was stone expulsion. Univariate and multivariate analysis were conducted testing the effect of stone location, size and composition, and medication (alpha-blockers, NSAIDs, or combination) on stone clearance.

Results: 34,2% of the stones studied were spontaneously eliminated. Stone location (pelvic ureter, OR= 1,823, p=0,013), size (<5 mm, OR=3,37, p<0,02), and medication (combination of alpha blockers and NSAIDs, OR= 8,70, p<0.001) were predictors of spontaneous clearance. Multivariate analysis confirmed size (p=0,006) and medication (p<0,001) as independent predictive factors. The use of the combination of NSAIDs and alpha-blockers versus observation multiplied times 8,21 (95% CI 3.37-20,01) the possibilities of spontaneous expulsion.

Conclusions: Size of stone and medication were confirmed as independent factors for spontaneous expulsion of ureteral stones.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La litotricia extracorpórea in situ y la ureteroscopia (URS) son las dos opciones terapéuticas más utilizadas para el tratamiento de la litiasis ureteral. Dependiendo de la localización o el tamaño del cálculo, alcanzan una resolutivez entre el 63-86%, en el caso de la litotricia, y entre el 57-92%, en el caso de la URS. Ninguna de las dos está exenta de complicaciones, situándose la frecuencia por debajo del 1% en ambos casos¹.

Se ha estudiado el efecto de numerosos fármacos para facilitar la expulsión de los cálculos ureterales. Desde el hallazgo de receptores α en el músculo liso del uréter distal, se han realizado numerosos estudios para la evaluación de los alfabloqueantes como monoterapia y en combinación con otros fármacos. Se ha demostrado que el tratamiento médico expulsivo (TME) con alfabloqueantes mejora la proporción de expulsión en un 29%². No obstante, la posibilidad de crisis renoureterales y las complicaciones derivadas de la obstrucción ureteral prolongada son factores para tener en cuenta³⁻⁵.

Una adecuada selección del cálculo, junto con el efecto del TME, puede ser una alternativa válida para el tratamiento de la litiasis ureteral, evitando las complicaciones anestésicas y quirúrgicas, y minimizando los riesgos de la obstrucción ureteral prolongada.

El objetivo de este estudio es analizar retrospectivamente las características litíásicas y la medicación administrada (alfabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o la combinación de ambos) como predictivos de expulsión de la litiasis ureteral.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo desde mayo de 2004 hasta noviembre de 2009. Se revisaron todas las litiasis

ureterales atendidas en este hospital y confirmadas mediante radiografía simple de abdomen o TAC, y derivadas a la consulta de litiasis urinaria.

La variable principal fue la expulsión del cálculo tras los primeros 45 días del diagnóstico. Además, se recogieron las características morfológicas de las litiasis (tamaño, composición y localización) y el tratamiento médico instaurado al diagnóstico, distribuyéndose los pacientes en cuatro grupos de tratamiento: observación, AINE (cualquier fármaco de este grupo), tamsulosina (0,4 mg/día) y combinación de tamsulosina (0,4 mg/día) con AINE.

El seguimiento se llevó a cabo mediante sedimento de orina, ecografía, radiografía de abdomen y/o TAC en las ocasiones en las que se tenía dudas de la localización del cálculo. Se consideró «expulsión» la desaparición de la imagen radiológica, o la expulsión y la recuperación del cálculo, ambas asociadas a la normalización clínica y analítica.

Los enfermos que presentaron fiebre, dolor no controlado o fallo renal agudo durante el seguimiento fueron tratados con las maniobras terapéuticas correspondientes y considerados en el grupo de «ausencia de expulsión». Los enfermos que no expulsaron el cálculo tras 45 días de seguimiento fueron incluidos en ese grupo y tratados mediante observación o URS.

Los datos se recogieron mediante una base de datos relacional desarrollada en Microsoft Access^{®6} y se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS[®]. Para el análisis univariante se empleó el test de la chi cuadrado para la comparación de las proporciones y el test de la t de Student para la comparación de las medias, estableciéndose un nivel de significación estadística del 95%.

El análisis multivariante se llevó a cabo con un modelo de regresión logística, incluyendo todos los parámetros del modelo y utilizando el método de Wald para calcular la

significación estadística. Posteriormente, para la determinación de un modelo ajustado final se utilizó el método escalonado hacia atrás con la prueba de la razón de verosimilitud, estableciéndose una incertidumbre del 10%.

Resultados

Desde mayo de 2004 hasta el 30 de octubre de 2009 se incluyó a 274 enfermos con cálculos ureterales en la base de datos de litiasis⁶. Catorce enfermos fueron excluidos del análisis por presentar datos incompletos o erróneos. Finalmente, se encontraron disponibles 260 pacientes (278 cálculos). Las características demográficas de los enfermos incluidos, así como los rasgos morfológicos de las litiasis se representan en la tabla 1. No se evidenciaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento en ninguna de las características demográficas ni morfológicas estudiadas.

Se expulsó al 34,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 28,6-40,1%) de las litiasis. El análisis univariante confirmó como factores predictivos significativos la localización ($p=0,013$), el tamaño ($p=0,02$) y la medicación administrada ($p<0,01$). En la tabla 2 se describe de forma pormenorizada la proporción de expulsión en las diferentes categorías de los grupos estudiados. La proporción de cálculos expulsados fue significativamente superior en el uréter distal en comparación con los segmentos superiores. De modo similar, la proporción de expulsión fue inversamente proporcional al tamaño del cálculo. El efecto de la medicación también influyó en la expulsión litiasica, siendo significativamente superior en el grupo al que se le

administró la combinación de alfabloqueantes y AINE (tabla 2).

El análisis multivariante (tabla 3) confirmó al tamaño ($p=0,006$) y a la medicación como factores predictivos independientes para la expulsión de las litiasis ureterales ($p<0,01$). En comparación con la mera observación, el tratamiento con AINE multiplicó por 3,2 (IC 95%: 1,68-6,04) la posibilidad de expulsión de litiasis, elevándose hasta 8,2 (IC del 95%: 3,37-20,01) cuando se utilizó la combinación de AINE con alfabloqueantes. La variable «composición química» se pudo descartar del modelo predictivo final (tabla 4).

Discusión

La litiasis ureteral afecta al 15% de la población, siendo frecuentemente diagnosticada en los servicios de urgencias⁷. Muchas de estas litiasis son de pequeño tamaño y están localizadas en el uréter distal, y frecuentemente se expulsan espontáneamente. Se estima que hasta el 68% (IC del 95% de 46-5%) de las litiasis menores de 5 mm se expulsan espontáneamente, disminuyendo este porcentaje hasta el 47% (IC del 95%: 36-9%) en cálculos mayores de 5 mm^{2,8}.

La localización también ha demostrado tener influencia sobre la probabilidad de expulsión de la litiasis; el 71% de los cálculos localizados en el uréter distal se expulsan espontáneamente frente al 22% de los localizados en el uréter proximal⁹.

Recientemente se ha puesto de manifiesto la capacidad de los fármacos alfabloqueantes y de los antagonistas del calcio para provocar la relajación del músculo liso, y de esta forma facilitar el paso del cálculo a través del uréter mediante el

Tabla 1 – Características demográficas de los pacientes y características morfológicas de las litiasis (test de la chi cuadrado y análisis de la variancia)

	Ausencia de fármacos n=142	AINE n=65	Alfabloqueantes n=21	Combinación n=32	p
Sexo masculino, n (%)	87 (61,3)	38 (58,5)	16 (76,2)	19 (59,4)	ANOVA=0,57
Edad media*	46,5 (44,3-48,8)	47,6 (44,1-51,2)	49,4 (43,9-54,8)	42,8 (38,1-47,6)	
Localización (n=278)					0,11
Uréter lumbar, n (%)	66 (43,1)	25 (35,7)	4 (18,2)	8 (24,2)	
Uréter sacro, n (%)	8 (5,2)	2 (2,8)	2 (9,1)	0 (0)	
Uréter pelviano, n (%)	79 (51,63)	43 (61,4)	16 (72,7)	25 (75,8)	
Tamaño					0,39
< 5 mm, n (%)	56 (36,6)	31 (44,3)	13 (59,1)	17 (51,5)	
5-7 mm, n (%)	41 (26,8)	21 (30)	5 (22,7)	4 (12,1)	
7-10 mm, n (%)	38 (24,8)	13 (18,6)	4 (18,2)	11 (33,3)	
> 10 mm, n (%)	18 (11,8)	5 (7,1)	0 (0)	1 (3)	
Composición					0,06
Desconocido, n (%)	125 (81,7)	50 (71,4)	17 (77,3)	25 (75,8)	
Oxalato cálcico, n (%)	22 (14,4)	18 (25,7)	5 (22,7)	7 (21,2)	
Fosfato cálcico, n (%)	3 (2)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	
Ácido úrico, n (%)	3 (2)	1 (1,4)	0 (0)	1 (4)	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANOVA: análisis de la variancia; IC: intervalo de confianza.

* Los datos presentados son la media y el IC del 95%.

Tabla 2 – Análisis univariante para la evaluación de la influencia de los diferentes factores predictivos sobre la expulsión de la litiasis

	Expulsión, %	Ausencia de expulsión, %	OR (IC del 95%)	p
Localización	95 (34,2)	183 (65,8)		0,013
Uréter lumbar*	28 (27,2)	75 (72,8)	1	
Uréter sacro	1 (8,3)	11 (91,7)	0,244 (0,030-1,974)	
Uréter pelviano	66 (40,5)	97 (59,5)	1,823 (1,067-3,112)	
Tamaño	95 (34,2)	183 (65,8)		0,02
> 10 mm*	5 (20,8)	19 (79,2)	1	
< 5 mm	55 (47)	62 (53)	3,371 (1,18-9,63)	
5-7 mm	19 (26,8)	52 (73,2)	1,39 (0,455-4,24)	
7-10 mm	16 (24,2)	50 (75,8)	1,22 (0,39-3,78)	
Composición	95 (34,2)	183 (65,8)		ns
Oxalato cálcico*	21 (40,4)	31 (59,6)	1	
Fosfato cálcico	2 (50)	2 (50)	1,47 (0,19-11,3)	
Acido úrico	2 (40)	3 (60)	0,98 (0,15-6,40)	
Desconocido	70 (32,3)	147 (67,7)	0,70 (0,38-1,31)	
Medicación	95 (34,2)	183 (65,8)		< 0,01
Ausencia de fármacos*	32 (20,9)	121 (79,1)	1	
AINE	33 (47,1)	37 (52,9)	3,37 (1,83-6,20)	
Alfabloqueantes	7 (31,8)	15 (68,2)	1,77 (0,66-4,69)	
Alfabloqueantes+AINE	23 (69,7)	10 (30,3)	8,70 (3,76-20,11)	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; OR: odds ratio.
ns = p > 0,05.

* Las categorías señaladas actuaron como categorías de referencia.

Tabla 3 – Análisis multivariante para la evaluación de los diferentes factores predictivos sobre la expulsión de la litiasis

	p	OR	IC del 95%
Localización	0,095 (LR)		
Uréter lumbar	0,173		
Uréter sacro	0,196	0,240	(0,03-2,09)
Uréter pelviano	0,280	1,392	(0,76-2,54)
Tamaño	0,006 (LR)		
> 10 mm	0,006		
< 5 mm	0,122	2,465	(0,79-7,74)
5-7 mm	0,949	1,040	(0,31-3,48)
7-10 mm	0,674	0,764	(0,22-2,67)
Composición	0,657 (LR)		
Oxalato cálcico	0,648		
Fosfato cálcico	0,390	2,557	(0,30-21,79)
Acido úrico	0,997	,997	(0,13-7,73)
Desconocido	0,490	0,781	(0,38-1,58)
Medicación	0,000 (LR)		
Ausencia de fármacos	0,000		
AINE	0,000	3,190	(1,68-6,04)
Alfabloqueantes	0,429	1,512	(0,54-4,21)
Alfabloqueantes+AINE	0,000	8,206	(3,37-20,01)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza; LR: razón de verosimilitud; OR: odds ratio.

En ellos se demuestra la superioridad de la tamsulosina frente a la observación, que mejora la probabilidad de expulsión hasta en un 29%⁸. En el caso de la nifedipina existen resultados contradictorios. Si bien es cierto que en el metaanálisis realizado por Preminger et al no se demuestran diferencias significativas (el 9%; IC del 95%: -7-25%)⁸, Singh et al² demuestran que el tratamiento con antagonistas del calcio de cálculos de tamaño moderado en el uréter distal mejora 1,5 veces (IC 95%: 1,34-1,68) la expulsión. Hollingsworth et al¹⁰ demuestran una expulsión 1,9 veces superior (IC 95%: 1,51-2,40) en los enfermos tratados con nifedipino y esteroides.

De la misma forma, se han realizado dos estudios que evalúan la eficacia de los AINE en la expulsión del cálculo, uno de ellos con celecoxib en dosis de 400 mg¹¹ y el otro con diclofenaco en dosis de 50 mg¹². En ninguno de los dos casos se consiguió mejorar la proporción de cálculos expulsados. No obstante, los AINE han demostrado su eficacia para el tratamiento del dolor, estando recomendados, en esta patología, con un nivel de evidencia 1b⁸.

Al igual que en la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, el presente estudio confirmó la localización y el tamaño como factores pronósticos de expulsión en el análisis univariante. Los porcentajes de expulsión fueron discretamente inferiores a los publicados en otros estudios^{2,8,9} de forma homogénea en todas las categorías estudiadas. Este hecho está producido por el diseño del estudio, en el que la clasificación de los enfermos se realizó de forma retrospectiva, incluyendo en el grupo de expulsión espontánea solo a los enfermos en los que había seguridad documentada de la expulsión. El diseño de cohortes prospectivo utilizado en los estudios referenciados permite un seguimiento más estrecho

bloqueo de los receptores α y de los canales del calcio situados en las células del músculo liso del uréter distal. Se han publicado varios metaanálisis que evalúan la eficacia del TME.

Tabla 4 – Método escalonado hacia atrás para la evaluación de modelo predictivo final de expulsión del cálculo

Método por pasos hacia atrás				
Variable		Cambio en la LR	gl	Sig. del cambio
Paso 1	Localización	4,555	2	0,103
	Composición	1,611	3	0,657
	Medicación	29,728	3	0,000
	Tamaño	12,924	3	0,005
Paso 2	Localización	4,780	2	0,092
	Medicación	29,803	3	0,000
	Tamaño	12,325	3	0,006

LR: razón de verosimilitud.

y una clasificación más ajustada de los enfermos. No obstante, este hecho no parece haber constituido un sesgo a la vista del mantenimiento de los resultados relativos obtenidos cuando se comparan unas categorías con otras.

Existen varios modelos para la predicción de la expulsión litiásica. Los factores predictivos más habituales son la posición y el tamaño del cálculo, si bien existen otros como los síntomas o la hidronefrosis^{13,14}. No se ha publicado hasta el momento ninguna relación entre la expulsión y la composición del cálculo. Nuestros resultados coinciden con la literatura médica; la localización y el tamaño del cálculo se mantienen, descartándose la composición en el modelo predictivo final.

Los AINE están indicados para el tratamiento del cólico nefrítico. Inhiben la síntesis de prostaglandinas, relajando el músculo liso y disminuyendo la vasodilatación, y secundariamente la diuresis¹⁵. En contraposición con los estudios expuestos previamente^{11,12}, en el presente estudio se demostró una mayor proporción de expulsión litiásica en los enfermos tratados con AINE. El mayor tiempo de seguimiento de nuestro estudio puede ser el hecho diferenciador que explique ese hallazgo. En el estudio de Phillips et al¹¹ se apunta un posible seguimiento insuficiente (30 días), apoyándose en estudios que demuestran que el paso de la litiasis a través del uréter se puede prolongar hasta 40 días³. Por otro lado, el hecho de no haber recogido de forma pormenorizada los diferentes tipos de AINE con sus dosis administradas resta validez a nuestro estudio.

No se han encontrado referencias que evalúen la combinación de alfabloqueantes y AINE en la expulsión del cálculo durante la crisis renoureteral. El efecto relajante del músculo liso demostrado por los alfabloqueantes^{2,10}, potenciado por el efecto antiinflamatorio de los AINE sobre la pared del uréter, puede explicar la superioridad de la combinación de fármacos respecto de la monoterapia con alfabloqueantes (el 37,9%; IC del 95%: 12,9-2,9) y con AINE (el 22,5%; IC del 95%: 2,9-2,1).

Conclusiones

La combinación de alfabloqueantes y AINE se muestra como la actitud terapéutica más efectiva, multiplicando por 8,21 las posibilidades de expulsión frente a la observación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Francesca F, Scattoni V, Nava L, Pompa L, Grasso M, Rigatti P, et al. Failures and complications of transurethral ureteroscopy in 297 cases: Conventional rigid instruments vs small caliber semirigid ureteroscopes. *Eur Urol.* 1995; 28:115.
- Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med.* 2007;50:552.
- Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: A guide for patient education. *J Urol.* 1999; 162:688.
- Siegel C. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *J Urol.* 2002;168:1644.
- Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7mm or less? Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Eur Urol.* 2009;56:407.
- Sáenz Medina J, Páez Borda A, Crespo Martínez L, Gómez dos Santos V, Barrado C, Durán Poveda M. Una base de datos relacional para la consulta de litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2010;34:467.
- Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol.* 2003;170:2202.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG. Guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178:2418.
- Morse RM, Resnick MI. Ueteral calculi: Natural history and treatment in an era of advanced technology. *J Urol.* 1991;145:263.
- Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT. Edical therapy to facilitate urinary stone passage: A meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:1171.
- Phillips E, Hinck B, Pedro R, Macklouf A, Kriedberg C, Hendlin K, et al. Celecoxib in the management of acute renal colic: A randomized controlled clinical trial. *Urology.* 2009;74:994.
- Laerum E, Ommundsen OE, Gronseth JE, Christiansen A, Fagertum HE. Oral diclofenac in the prophylactic treatment of

-
- recurrent renal colic. A double-blind comparison with placebo. *Eur Urol.* 1995;28:108.
13. Parekattil SJ, Kumar U, Hegarty NJ, Williams T, Allen T, Teloken P, et al. External validation of outcome prediction model for ureteral/renal calculi. *J Urol.* 2006;175:575.
 14. Dal Moro F, Abate A, Lanckriet GR, Arandjelavic G, Gasparella P, Passi P. A novel approach for accurate prediction of spontaneous passage of ureteral stones: Support vector machines. *Kidney Int.* 2007;71:84.
 15. Smally AJ. Analgesia in renal colic. *Ann Emerg Med.* 1997;29:296.