

¿ES LA INFECCIÓN URINARIA POST-LITOTRICIA FACTOR AGRAVANTE DEL DAÑO RENAL DE DICHA TERAPIA?

Ioannis Vakalopoulos, Savvas Paraskevopoulos¹ y Demetrios Radopoulos.

Departamento de Urología. Universidad Aristóteles de Salónica. Grecia G. GENNIMATAS Hospital General de Salónica. Grecia.

¹Seguridad Social. Kalamaria. Salónica. Grecia.

Resumen.- OBJETIVO: Evaluar de manera prospectiva si la infección postlitotricia por ondas de choque aumenta el daño renal en los pacientes que se trataron por calculos renales con este método.

MÉTODOS: Los niveles de LDH, CPK y $\beta 2$ – microglobulina se midieron en la orina de 171 pacientes con litiasis renal de más de 3 cm antes y después de la litotricia. Los cambios en los valores de los biomarcadores pre y post litotricia se evaluaron mediante la prueba de X^2 para ámbos grupos y se compararon entre los 2 grupos con los valores post-tratamiento.

RESULTADOS: A pesar del tratamiento previo con antibióticos el 21,6% de los pacientes presentaron una infección postlitotricia. En el grupo de pacientes con orina estéril después de la litotricia hubo un aumento de 5.8, 2.2 y 0.7 veces de los valores de CPK, LDH y β -2 microglobulina respectivamente ($p < 0.001$), lo que indica un cierto grado de daño renal inmediato. En el grupo de los pacientes con infección urinaria postlitotricia el aumento era 80, 15 y 2.2 veces respectivamente mucho mayor del grupo anterior ($p < 0.001$).

CONCLUSIONES: La litotricia extracorpórea provoca un daño renal transitorio mayor en pacientes que presentan infección urinaria postlitotricia. La importancia de este hallazgo debe investigarse a largo plazo.

Palabras clave: Litotricia extracorpórea. Daño renal. Infección urinaria. Enzimas renales. Hidrogenaláctica. Creatina fosfoquinasa. B2 microglobulina.

Summary.- OBJECTIVES: To prospectively assess if urinary tract infection (UTI) after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) enhances immediate renal damage in patients with renal stones.

METHODS: Levels of lactic dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), and $\beta 2$ microglobulin were measured in the urine of 171 patients, before and after ESWL for treatment of up to 3cm renal stones. Standard investigation included urine sample before and after treatment. Patients were divided in two groups in accordance to presence of positive bacterial urine sample after ESWL. Changes in biomarker values pre- and post-ESWL were assessed via X^2 test for both groups and compared between the two groups for post-treatment values.



CORRESPONDENCIA

Ioannis Vakalopoulos
Surgeon Urologist
Lecturer of Urology
Aristotle University of Thessaloniki. Greece
81A Egnatia Str.
54634 Thessaloniki (Grecia)

vakalij@otenet.gr

Aceptado para publicar: 7 de mayo 2009

RESULTS: Despite pre-treatment antibiotic therapy, 21.6% of the patients presented with UTI after ESWL. In the group with clear post-treatment urine samples there was a 5.8, 2.2, and 0.7 fold increase of CPK, LDH, and β 2 microglobulin levels after ESWL, respectively ($p < 0.001$), indicating some degree of immediate renal damage. In patients with UTI, the levels of the enzymes elevated by 80, 15, and 2.2 fold after ESWL, respectively, which represents a significantly increased elevation comparing with the sterile urine group ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: ESWL results in transient immediate renal damage, which is exaggerated in patients with persistent or treatment prompted UTI. Long-term importance of this finding must be determined.

Keywords: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Renal damage. Urinary tract infection. Renal enzymes. Lactic dehydrogenase. Creatine phosphokinase. β 2 microglobulin.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de urolitiasis en la población general es aproximadamente 12% (1). La cirugía era la principal opción de tratamiento hace 25 años. A mediados del decenio de 1980, se descubrió una revolucionaria técnica, la litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL). Hoy en día, ésta tecnología es sin duda el tratamiento más popular para la litiasis renal y ureteral (2,3). Es una técnica mínimamente invasiva con requisitos menores de anestesia y con baja morbilidad y alta eficacia. Las complicaciones son raras y la ESWL se considera un procedimiento seguro. Sin embargo, hay algunas pruebas de estudios de imagen, exámenes histológicos renales en animales y estudios de perfusión que indican que hay algunos daños en la estructura histológica y función renal después de la ESWL (4,5). Varios investigadores han intentado, tanto para la detección de marcadores biológicos que revelan la gravedad de este daño como para correlacionar tales a largo plazo con los marcadores de disfunción renal.

Las enzimas marcadores de daño renal pueden ser útiles en la identificación de pacientes con alto riesgo de complicaciones a largo plazo después de ESWL (6). Los pacientes con litiasis del tracto urinario e infección podrían ser una posible población de alto riesgo para este tipo de complicaciones.

La Lactato Deshidrogenasa (LDH), la creatina fosfoquinasa (CPK) y la β 2-microglobulina se han utilizado para determinar el daño renal después de ESWL. La LDH es una proteína de alto peso molecular, que normalmente no es infiltrada por el glomérulo.

lo. El aumento en la orina de los niveles de LDH es una prueba del daño de la filtración glomerular. Altos niveles de CPK en orina especialmente isoenzima B, que existe en las células renales, pueden indicar daño de las células renales. El aumento de los niveles de β 2-microglobulina urinaria puede ser debido a una incapacidad de los túbulo renales dañadas a reabsorber la β 2-microglobulina filtrada (7).

El objetivo de este estudio es verificar el daño renal inmediato post-litotricia y estimar si la infección después de la litotricia es un factor de peligro que aumenta la lesión renal. Comparamos el aumento de los valores de las enzimas anteriormente mencionados en la orina de pacientes con infección urinaria durante la litotricia o persistió a pesar de tratamiento antibiótico, con los niveles de enzimas de pacientes que después de la litotricia tienen orina estéril.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los niveles de LDH, CPK y β 2-microglobulina se midieron prospectivamente en la orina de 171 pacientes (111 hombres y 60 mujeres) con edades entre 37 a 76 años antes y después de la litotricia por litiasis renal. Los pacientes tenían litiasis con diámetro superior a 3cm y se excluyeron embarazadas y pacientes con afección renal severa. Los pacientes con infección urinaria, problemas de coagulación sanguínea e hipertensión se trataron previamente con la terapia adecuada. Todos los pacientes se sometieron al control de rutina y la recogida de su orina se realizó una semana antes de la litotricia y al día siguiente de esta. Los pacientes con infección urinaria se trataron con antibióticos (quinolonas).

El litotritador utilizado fue un Siemens Lithostar Plus. Los pacientes recibieron hasta 3000 ondas de choque con la máxima energía hasta 16KV. Muestras de orina con sangre macroscópica fueron excluidas. La LDH y CPK se midieron con el analizador bioquímico Olympus AU560 y la β 2-microglobulina fue evaluada por el método de inmuno-ensayo Synelisa B-2-H de color.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según la existencia de infección urinaria post-litotricia.

Los pacientes con leucocituria positiva y cultivos bacterianos positivos compusieron el grupo B y los de orina estéril el grupo A (grupo de control). Los biomarcadores se compararon mediante la prueba X2 para cada grupo. También el grado del aumento de los enzimas se comparó ente los dos grupos después de la litotricia. Resultados con valores de $p < 0,005$. se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Treinta y siete pacientes (21,6%) presentaron leucocituria con cultivos bacterianos positivos tras ESWL (grupo B) y 134 pacientes tenían orina negativa para bacterias o leucocituria (grupo A).

El valor medio de la LDH antes y después de ESWL en el grupo A fue $27,91 \pm 10,24$ U / L y $60,36 \pm 21,17$ U / L, respectivamente. La media de aumento de valor de la LDH fue $32,46 \pm 14,14$ U / L. Esto es 2,2 veces mayor y es estadísticamente significativo ($p < 0,001$). El valor medio de la LDH antes y después de ESWL en el grupo B fue $22,56 \pm 9,13$ U / L y $335,83 \pm 86,65$ U / L, respectivamente. La media de aumento del valor de la LDH fue $313,28 \pm 87,57$ U / L y refleja un aumento de 15 veces ($p < 0,001$). La comparación de la media de aumento de la LDH en los dos grupos, reveló un mayor incremento de la LDH en pacientes pertenecientes al grupo B ($p < 0,001$) (Tablas I y II).

El valor medio de CPK antes y después de la ESWL en el grupo A fue $0,87 \pm 0,34$ U / L y $5,00 \pm 1,61$ U / L, respectivamente. La media de aumento de la CPK fue de $4,13 \pm 1,88$ U / L, un aumento de 5,8 veces ($p < 0,001$). El valor medio de CPK antes y después de la ESWL en el grupo B fue $0,50 \pm 0,23$ U / L, y $39,07 \pm 11,65$ U / L, respectivamente. La media de aumento del valor de CPK fue $38,57 \pm 13,72$ U / L. Esto es 80 veces mayor y es estadísticamente significativo ($p < 0 / 001$). La comparación de

la media de aumento de la LDH en los dos grupos, reveló un incremento de la LDH en el grupo B de los pacientes ($p < 0,001$) (Tablas II y III).

El valor medio de β 2-microglobulina antes y después de ESWL en el grupo A fue $1,31 \pm 0,49$ mg / ml y $1,85 \pm 0,81$ mg / ml, respectivamente. El aumento medio de β 2-microglobulina fue de $0,54 \pm 0,21$ mg / ml ($p < 0,001$). El valor medio de β 2-microglobulina antes y después de la ESWL en el grupo B fue $1,00 \pm 0,56$ mg / ml y $3,15 \pm 1,22$ mg / ml, respectivamente. El aumento del valor medio de β 2-microglobulina fue $2,15 \pm 0,98$ mg / ml ($p < 0,001$). La comparación de la media de aumento de β 2-microglobulina en los dos grupos, mostró un incremento de β 2-microglobulina en el grupo B ($p < 0,001$) (Tablas I y II).

DISCUSIÓN

El reto con el uso de estudios funcionales de los riñones para evaluar el daño renal es que los riñones se ven afectados cuando se produce un perjuicio importante de la nefrona. Esto es problemático, porque los riñones tienen una excelente capacidad de compensación y es poco probable que se produzcan lesiones tan importantes para dar alteración de los estudios funcionales. Sin embargo la medición de las enzimas de la orina es muy específica y sensible para detectar el menor daño renal. Estas enzimas pueden proceder de las células tubulares renales

TABLA I. VALORES MEDIOS DE LDH, CPK, Y B2-MICROGLOBULINA EN LOS DOS GRUPOS ANTES Y DESPUES DE LA ESWL.

	Pre-ESWL	Post-ESWL	Evaluation Estadística
Grupo A			
LDH (u/l)	27.91 ± 10.24	60.36 ± 21.17	$p < 0.001$
CPK (u/l)	0.87 ± 0.34	5.00 ± 0.34	$p < 0.001$
B2M (μ g/ml)	1.31 ± 0.49	1.85 ± 0.81	$p < 0.001$
Grupo B			
LDH (u/l)	22.56 ± 9.13	335.83 ± 86.65	$p < 0.001$
CPK (u/l)	0.50 ± 0.23	39.08 ± 11.65	$p < 0.001$
B2M (μ g/ml)	1.00 ± 0.49	3.15 ± 1.22	$p < 0.001$

muertas, desde pinocytosis invertido, o, en el caso de las proteínas de bajo peso molecular, de la filtración glomerular. Muchas enzimas se encuentran elevadas en la orina y el suero de los pacientes después de la ESWL (7). Por lo general, los niveles de estas enzimas vuelven a la normalidad en pocas horas o hasta en un mes. Algunos investigadores creen que esto podría ser debido a la curación del daño renal pero es necesario el seguimiento para determinar problemas futuros (8). En la actualidad, aún existe controversia sobre las complicaciones a largo plazo de la ESWL, como hipertensión y diabetes mellitus. McAteer y Evan, en un reciente examen abordan este tema y sugieren que el daño agudo después de la ESWL puede ser grave y conducir a cicatrices permanentes con pérdida de tejido renal funcional. También informan de que la ESWL se ha relacionado con efectos adversos graves a largo plazo (9).

Muchas enzimas se han encontrado elevadas en la orina de los pacientes después de la ESWL. En la Tabla III se resume la variabilidad de las diferentes enzimas después de la ESWL (4). Es importante señalar que la elevación de los valores enzimáticos es independiente del tipo del generador de ondas de choque (10).

Los valores de las enzimas LDH, CPK y β 2-microglobulina se midieron en la orina de los pacientes después de la ESWL demostrando elevaciones estadísticamente significativas, indicando daño renal glomerular y tubular. En los pacientes del grupo A, (el grupo de control), hubo un aumento 5,8 y 2,2 veces mayor de los valores de la LDH y CPK, respectivamente. Estas enzimas, generalmente, no se filtran por el glomérulo, por lo tanto, su elevación se debe al daño renal glomerular. El aumento estadísticamente significativo de la CPK es coherente con las conclusiones de otros investigadores (11) y se sabe que vuelve

a la normalidad al cuarto día después de la ESWL. Del mismo modo el aumento estadísticamente significativo de la LDH post-litotricia se prolonga más de 3 días (12). La β 2-microglobulina normalmente es filtrada por el glomérulo renal, pero es reabsorbida en el túbulo renal proximal. El aumento estadísticamente significativo de la β 2-microglobulina en nuestros pacientes, que también es coherente con la literatura (13), indica daño tubular. Este valor vuelve a la normalidad cinco días después de la ESWL.

En el Grupo B, la elevación de CPK, LDH y β 2-microglobulina es de 80, 15, y 5 veces más alta que en el grupo A ($p < 0.001$). Todos los pacientes con cultivos de orina no esteril antes de la litotricia recibieron antibióticos (usualmente quinolonas) por lo menos durante una semana antes de la terapia. Todavía no se sabe si la presencia de bacterias en la orina después de la litotricia es debido a una infección recidivante ó resistente ó producida por la liberación de bacterias incluidas en los cálculos que se rompen. Esto último probablemente ocurre en los pacientes con orina esteril que se vuelve no esteril después de la litotricia.

A pesar de las limitaciones de este estudio el notable aumento de las enzimas muestra que la infección después de la litotricia aumenta el daño glomerular y tubular renal. Se sabe que las bacterias se "ocultan" en los cálculos de tal manera que los antibióticos no pueden llegar a ellos y también que algún grado de disfunción renal está siempre presente en los pacientes con litiasis. La existencia de litiasis también es causa de recaída de la infección urinaria (14). Estas son las posibles razones por las que los pacientes con infección urinaria presentan más daños renales después de la ESWL (15). Además, los pacientes con infección tienen un mayor riesgo de recurrencia litiasica, mayores complicaciones y en al-

TABLA II. ALTERACION MEDIA DE LA LDH, CPK, Y B2-MICROGLOBULINA EN LOS DOS GRUPOS ANTES Y DESPUES DE LA ESWL.

	Grupo A	Grupo B	Evaluación Estadística
LDH (u/l)	32.46 \pm 14.14	313.28 \pm 87,57	$p < 0.001$
CPK (u/l)	4.13 \pm 1.88	38.57 \pm 13,72	$p < 0.001$
B2M (μ g/ml)	0.54 \pm 0.22	2.15 \pm 0,98	$p < 0.001$

gunos casos es necesario colocar un cateter doble J o nefrostomía percutánea tras ESWL. Por último litiasis grandes y duras son difíciles de solucionar mediante ESWL. En estos casos la litotricia puede tener consecuencias negativas. La tomografía computarizada (TC) puede predecir el volumen de la piedra, su composición y su fragilidad (16) y así cambiar la forma

de tratamiento. Así, por ejemplo, los cálculos de estruvita pueden ser tratados eficazmente por litotricia percutánea (PCNL) o una combinación de PCNL y ESWL (17).

La metodología utilizada en este estudio puede aplicarse para estudiar el impacto de otros

TABLA III. LA VARIABILIDAD DE LAS DIFERENTES ENZIMAS DE LA ORINA EN LOS PACIENTES DESPUES DE ESWL EN DIVERSAS SERIES.

Investig.	No Pts	AAP	ACE	ALAT	ALP	ASAT	BGAL	Γ-GT	KAL	LDH	NAG
Jung	11	➔	-	-	➔	-	-	➔	-	⬆	➔
Cvoriscec	20	⬆	-	-	⬆	-	-	-	-	⬆	⬆
Karlin	20	-	⬆	-	-	-	⬆	➔	-	-	➔
Kishimoto	30	-	-	⬆	-	⬆	-	⬆	-	⬆	⬆
Karlsen & Berg	12	-	-	-	➔	-	-	-	⬆	-	⬆
Karlsen & Berg	17	-	-	-	⬆	-	-	-	-	-	-
Assimos	8	-	-	-	-	-	⬆	➔	-	-	-
Assimos	17	-	-	-	-	-	⬆	➔	-	-	⬆
Krongrad	5	-	-	-	-	-	-	➔	-	-	➔
Marcellan & Servio	44	-	-	-	-	-	-	-	-	⬆	➔
Kallerhoff	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	➔
Trinchieri	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	➔
Kitada	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	➔
Trinchieri	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⬆
Sakamoto	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⬆

AAP Alanine aminopeptidase
 ACE Converter enzyme of Angiotensin
 ALAT Alanine aminotransferase
 ALP Alkaline phosphatase
 ASAT Aspartic aminotransferase
 BGAL β- Galactosidase
 Γ-GT γ-Glutamyltransferase

KAL Callicrein
 LDH Lactic Dehydrogonase
 NAG N-acetyl-β-D-glycozaminidase
 - No Aplicable
 ➔ Estable
 ⬆ Aumento

factores agravantes (por ejemplo, hipertensión o diabetes mellitus), sobre el daño renal agudo después de ESWL. También se puede utilizar para explorar el potencial efecto protector de ciertas drogas sobre el riñón post ESWL. Strohmaier et al. descubrieron que la fosfomicina, inicialmente, y verapamilo, después, protegen los riñones, como lo demuestra un menor aumento en la orina de los valores enzimáticos en pacientes que recibieron estos fármacos antes y después de ESWL (18, 19).

Habida cuenta de nuestros hallazgos, creemos que los factores agravantes, como la infección urinaria, deben ser corregidos antes de EWSL. Además, en la presencia de estos factores, el número y la intensidad de las ondas de choque debe ser reducidos y como protección se debe administrar medicamentos para aumentar la seguridad del tratamiento.

CONCLUSIONES

La litotricia provoca al menos un daño renal pasajero como se demuestra por el aumento estadísticamente significativo de los niveles de las enzimas. Éste aumento se ve multiplicado en los pacientes con infección urinaria persistente o provocada por la litotricia. Las severas consecuencias de este daño agudo al largo plazo y el papel protector de los antibióticos usados después de la litotricia deben investigarse.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B. Patient evaluation. Laboratory and imaging studies. *Urol Clin North Am* 1997; 24:97-116.
2. Cohen TD, Preminger GM Management of calyceal calculi. *Urol Clin North Am* 1997; 24:81-96.
- *3. Abdel-Khalek M, Sheir KZ, Elsobky E, Kenawy M. Prognostic factors for extracorporeal shockwave lithotripsy of ureteric stones: A multivariate analysis study. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37:413-8.
- **4. Mitterberger M, Pinggera GM, Neururer R, Peschel R, Aigner F, Gradl J, et al. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal growth, function and arterial blood pressure in an animal model. *BJU Int.* 2008; 101(6):731-5.
- *5. Kaji DM, Xie HW, Hardy BE, Sherrod A, Huffman JL. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal growth, function and arterial blood pressure in an animal model. *J Urol.* 1991; 146(2):544-7.
6. Sakkas G, Becopoulos T, Karayannis A, Drossos G, Giannopoulou K. Enzymatic evaluation of renal damage caused by different therapeutic procedures for kidney stone disease. *Int Urol Nephrol.* 1995;27(6):669-77.
- **7. Jung K, Kirschner P, Wille A, Brien G. Excretion of urinary enzymes after ESWL: A critical reevaluation. *J Urol* 1993; 149:1409-13.
- *8. Recker F, Hoffman W, Bex A, Tscholl R. Quantitative determination of urinary marker proteins: A model to detect intrarenal bioeffects after ESWL. *J Urol* 1992; 148:1000-6.
- **9. McAteer JA, Evan AP. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. *Semin Nephrol.* 2008; 28(2):200-13.
- **10. Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland MA, Holmes RP, Harrison LH et al. Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1998; 142:687-90.
11. Hasegawa S, Kato K, Takashi M, Zhu Y, Yokoi K, Kobayashi H et al. Effect of ESWL for urolithiasis on concentrations of creatin kinase isoenzymes in patient serum and urine. *Urol Int* 1992; 48:420-4.
- *12. Cvoriscec D, Maticic D, Stavljenic A, Borso G. Excretion of urinary enzymes after ESWL. *Clin Chem* 1992; 38:607-13.
- *13. Karlsen SJ, Berg J. Acute changes in kidney function following ESWL for renal stones. *Br J Urol* 1991; 67:241-5.
14. Murshidi M, Farah NB. Urinary tract infections in adult and adolescent males of a developing community: pattern, bacteriology and genito-urinary predisposing factors. *Arch. Esp. Urol* 2002; 55(10): 1288-93.
- *15. Sakamoto W, Kishimoto T, Nakatani T, Ameno Y, Ohyama A, Kamizuru M et al. Examination of aggravating factors of urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase after ESWL. *Nephron* 1991; 58:205-9.
- *16. Marchiñena PG, Billordo Peres N, Liyo J, Ocantos J, Gonzalez M, Jurado A et al CT SCAN as a predictor of composition and fragility of urinary lithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy in vitro. *Arch. Esp. Urol.* 2009; 62 (3): 215-21.
- *17. Bianchi G, Malossini G, Beltrami P, Mobilio G, Caluccio GG Renal staghorn calculosis: our experience with the percutaneous treatment with or without extracorporeal shock wave lithotripsy. *Arch. Esp. Urol.* 1998; 51 (3): 284-6.
- *18. Strohmaier WL, Pedro M, Wilbert DM Bichler KH. Reduction of shock wave – induced tubular alteration by fosfomicin. *J Endourol* 1991; 5:57-61.
- **19. Strohmaier WL, Bichler KH, Koch J, Balk N, Wilbert DM. Protective effect of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. *J Urol* 1993;150:27-9.