

11227
20/11



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. T. E.

Profesor Titular: DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ
Asesor de Tesis: DR. FEDERICO DIAZ AVILA

TRATAMIENTO DEL COLICO NEFRITICO

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de:

MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

Dra. Laura Ofelia Cano Urbina



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLICO NEFRITICO

DEFINICION:

"Dolor tipo cólico de intensidad severa que se presenta en la obstrucción aguda, habitualmente litiásica, del tracto pieloureteral".

ESTRUCTURA DEL URETERO

Como cualquier viscera hueca, el uretero esta compuesto basicamente de tres capas: mucosa, muscular y serosa. Desde el punto de vista urodinámico interesa fundamentalmente la capa muscular.

La capa muscular esta compuesta de células de músculo liso las cuales se encuentran agrupadas en haces de diversos tamaños que en su orientación buscan siempre una tendencia helicoidal. Estos haces pueden agrupar miles de células musculares y estan rodeados de perimisio, estableciéndose asi el límite con los haces musculares circundantes.

Clásicamente se han reconocido dos capas en los cortes transversales del uretero: una capa longitudinal externa y otra circular interna. No obstante, desde los estudios de Shneider en 1938, se sabe que en realidad no existen dos capas, sino que las fibras musculares se extienden a lo largo de la pelvis y el ureter adoptando una disposición espiral, con una fase longitudinal mas periférica y otra circular mas profunda (1). Esta disposición explica la participación conjunta de todo el tracto pieloureteral en la dinámica del transporte, asi como el acortamiento ureteral proximal que sucede al iniciarse y avanzar el "bolo" de orina a través del uretero.

De especial interés es el tipo de relación que existe entre las células que componen un haz muscular. Una sola célula muscular puede estar en contacto con mas de diez células que la rodean, y aunque estan separadas entre sí por un espacio de 60nm. en el que se encuentra matriz extracelular, se ha podido comprobar que existen zonas denominadas "nexos" en las cuales existe un contacto celular mas íntimo. Estos nexos tienen gran importancia fisioló---

gica, ya que se han considerado el auténtico sustrato anatómico de la transmisión miogénica.

FENOMENOS ELECTRICOS DEL MUSCULO LISO PIELOURETERAL

La diferencia de potencial de membrana del uretero en reposo es de 75-50mV., siendo el interior negativo con respecto al exterior. Solo los iones que difunden a través de la membrana celular contribuyen al potencial de membrana, y la tasa de difusión es proporcional a la permeabilidad de la membrana para un determinado ión, variando ampliamente con los cambios en la luz del órgano, con la temperatura y con la composición de los iones intra y extracelulares. Los iones principalmente involucrados son sodio, potasio y calcio.

Tanto el músculo como el nervio y las células secretoras pueden generar potenciales de acción. Esta propiedad refleja la existencia de una estructura hasta ahora desconocida, localizada a nivel de la membrana, la cual permite cambios transitorios en su permeabilidad. Ocurre un aumento súbito en la permeabilidad de los iones de sodio permitiendo una entrada del mismo al interior de la célula, considerándose esto como el inicio del potencial de acción, y originándose cuando la membrana es excitada por un estímulo externo o por la conducción de un impulso excitador proveniente de otra área del tejido. Paralelamente a la entrada de sodio hay también entrada de calcio, aunque por diferentes canales; la función del calcio a nivel intracelular parece tener dos finalidades: por un lado, junto con el sodio, mantiene la forma de meseta del potencial de acción del músculo liso ureteral, y por otro lado, juega un papel muy importante en el inicio e intensidad de la contracción de dicho músculo. Como en otros tejidos, la repolarización se efectúa mediante la salida de potasio al espacio extracelular, para finalmente entrar en la fase de recuperación en la que el sodio es bombeado al exterior intercambiándose con potasio mediante un proceso que requiere consumo de energía metabólica, la bomba Na-K.

La contracción espontánea que implica formación y propagación del potencial de acción ocurre con mayor frecuencia a nivel de los cálices menores, por lo que se considera que las células marcapaso se encuentran a ese nivel; de ahí, el impulso difunde en forma descendente a pelvis y --

uretero. No todos los impulsos originados en la zona marcapaso son transmitidos al músculo de la pélvis debido -- probablemente al periodo refractario mas prolongado de ésta; sin embargo, casi todos los impulsos originados en la pelvis renal alcanzan el uretero. Tanto la pelvis como el uretero pueden originar un potencial de acción y funcionar transitoriamente como región marcapaso cuando existe algún estímulo que altera la permeabilidad iónica de su membrana celular (ej. la elongación).

El impulso se propaga gracias a los "nexos" entre las membranas celulares previamente mencionados.

CONTROL NERVIOSO DE LA CONTRACCION URETERAL

En todo el sistema pielocaliceal y ureteral existe inervación del sistema nervioso autónomo tanto simpática como parasimpática. A nivel del uretere se observa un aumento progresivo distal de la red nerviosa, siendo su porción terminal la mas ricamente inervada, mientras que el segmento superior tiene solo unas cuantas fibras; en su porción inferior también se encuentra un gran número de ganglios nerviosos de características basicamente colinérgicas. (5).

La distribución intrínseca de la inervación autónoma en el interior del uretero ocurre de la siguiente manera; el nervio alcanza la superficie serosa formando grandes manojos de axones, que a este nivel se dividen en haces mas pequeños, los cuales a su vez alcanzan el perimnio y los haces musculares. No parece existir una placa motora tan elaborada como en el caso de las terminaciones neuromusculares somáticas, y un solo axón mantiene contacto con múltiples fibras musculares.

En el ureter, la inervación simpática procede de los ganglios simpáticos lumbares (D-7 a L-1). La porción alta ureteral recibe su inervación a través del plexo renal, y el ureter medio e inferior a través de los plexos mesentéricos superior e inferior respectivamente. Por estos mismos plexos se establecen conexiones con el vago, recibíndose de esta forma la inervación parasimpática. Una vez que estas fibras alcanzan el uretero, se distribuyen de la manera mencionada en el párrafo anterior.

En el interior de los axones se encuentran las vesículas portadoras de los neurotransmisores. Con el microscopio electrónico se pueden distinguir tres tipos de vesículas: pequeñas vesículas agranulares consideradas como por-

tadoras de acetilcolina, pequeñas vesículas granulares portadoras de norepinefrina, y grandes vesículas granulares llamadas neurosecretoras, cuyo contenido no ha podido ser reconocido aún.

Según la transmisión sináptica se realice mediante acetilcolina o norepinefrina, se califican las estructuras correspondientes en colinérgicas o adrenérgicas respectivamente. Son elementos colinérgicos todas las neuronas postganglionares anatómica y funcionalmente parasimpáticas --- (receptores muscarínicos) y todas las neuronas preganglionares simpáticas o parasimpáticas (receptores nicotínicos)

Existe duda acerca de la existencia de receptores muscarínicos a nivel ureteral, cuyo efecto sería el de inducir aumento en la frecuencia e intensidad de la peristalsis ureteral. Goodman y Gilman en su Farmacología lo refieren como una posibilidad (3), y Bowman y Rand por otro lado niegan la existencia de los mismos (4). Hay muchos autores que consideran un hecho su existencia (1,5,6,7) y existen múltiples estudios experimentales en los que se utilizan fármacos anticolinesterasa obteniéndose aumento de la actividad peristáltica ureteral, así como fármacos anticolinérgicos, obteniéndose efecto relajador de pelvis y ureteros; los resultados hasta ahora obtenidos no son de ninguna manera concluyentes habiendo inclusive quien sugiere que el efecto peristáltico obtenido con la acetilcolina, es mediado por receptores alfa adrenérgicos o bien, que el sistema simpático ejerce una acción moduladora sobre el parasimpático (1,5).

La transmisión sináptica es mediada por la noradrenalina en todas las neuronas simpáticas postganglionares. No obstante, se han podido apreciar cantidades notables de acetilcolina en estas terminaciones lo que, junto con otras observaciones (básicamente de farmacología experimental), ha motivado la hipótesis ya referida de la participación de la acetilcolina en la secreción del neurotransmisor --- adrenérgico. A nivel del uretero existen receptores alfa 1 que estimulan su contracción, y receptores beta 2 responsables de su relajación. La presencia de alfa y beta receptores en el uretero se ha comprobado tanto por la "técnica de Trendelenburg" (Dean 1967) como por métodos isométricos (Malin et al 1968) (8). Un dato de interés es el hecho de que la respuesta alfa es facilitada por estrógenos y la respuesta beta lo es por progestágenos, y de aquí el efecto ureterodilatador de la progesterona en el embarazo (9).

Se han descrito también receptores histamínicos, hormonales, a fármacos concretos etc., pero cabe la posibilidad de que no exista especificidad en estas estructuras, y que la respuesta detectada se lleve a cabo a través de modificaciones en los receptores adrenérgicos o colinérgicos como en el caso de los estrógenos y progestágenos.

Es importante mencionar que existen fibras autonómicas aferentes que mantienen contacto con las fibras postganglionares mediante sinapsis a nivel de los ganglios periféricos controlando así actividades viscerales reflejas sin que los estímulos pasen por la médula espinal. También existen fibras aferentes transmisoras de estímulos dolorosos las cuales viajan con las fibras simpáticas y tienen niveles de integración altos, inclusive corteza cerebral.

FISIOLOGIA DE LA DINAMICA PIELOURETERAL

Para integrar adecuadamente todos los conceptos relacionados con este tema es necesario repetir muchos de los datos ya analizados en párrafos anteriores ya que en la dinámica pieloureteral participan todos los factores antes mencionados.

La función básica del tracto pieloureteral es el transporte de orina desde la papila renal hasta la vejiga. Esto se consigue gracias a un mecanismo biológico, presente en muchas visceras, conocido con el nombre de peristalsis, actividad dinámica cuya característica fundamental es la actividad motora del músculo liso ureteral. La disposición en espiral de estas fibras musculares explica la participación conjunta y unitaria de todo el tracto pieloureteral en la dinámica del transporte, así como el acortamiento proximal que sucede al avanzar el bolo de orina en el uréter.

El estímulo que origina la despolarización de las fibras musculares caliceales parece ser la distensión pasiva ya que no se observan variaciones en la presión intracaliceal asociadas a la contracción de dichas fibras. Se ha observado que solo una pequeña parte de estas ondas de despolarización originan contracción secundaria en la pelvis renal, aunque la mayoría de las contracciones en la pelvis son transmitidas al ureter.

En condiciones de diuresis fisiológica, la presión piélica basal oscila entre 0-5mmHg y se reconocen 4 contracciones por minuto. Parece ser que la mayor parte del

volumen urinario intrapiélico alcanza el cono ureteral en la fase de reposo, y que solo el 5% del mismo lo alcanza en la sístole piélica. Cuando la onda de contracción llega a la unión pelviureteral ocluye su luz, y la orina digital a la oclusión es transportada por la onda de propulsión hasta la vejiga. La sístole pélvica altera el contorno de la pelvis renal lo cual resulta en oclusión de la unión pelviureteral evitándose así el reflujo de orina.

A nivel ureteral, la presión basal es similar en todo su trayecto (5cmH₂O), pero la presión sistólica es variable, incrementándose distalmente hasta alcanzar cifras superiores a los 25mmHg en sus porciones más distales.

En cuanto a la evidencia del control nervioso de la peristalsis ureteral, se ha observado que la relación músculo/nervio es muy baja, y hasta ahora no se explica con exactitud la trascendencia dinámica de la innervación ureteral. Se acepta que la peristalsis ureteral es un fenómeno fundamentalmente miogénico, pero se piensa que de algún modo el sistema nervioso autónomo modifica y preside la conducción peristáltica modulándola. El sistema simpático regula, por medio de los alfa receptores dominantes y motores, la frecuencia del periodo y la intensidad del impulso; la influencia de los beta receptores receptivos e inhibidores es disminuyendo la frecuencia e intensidad del impulso. Es dudoso el efecto del sistema parasimpático, pero en caso de existir parece ser estimulador (1,3,4,5,6,8,9,10,11).

FISIOPATOLOGIA DE LA OBSTRUCCION URETERAL AGUDA:

URODINAMICA Y NEFRODINAMICA

Quando se presenta obstrucción ureteral aguda de origen litiasico, los eventos que ocurren a nivel local pueden dividirse en dos fases: en las primeras 4 horas interviene unicamente el efecto mecánico del cálculo, el cual estimula la fibra muscular lisa circundante con espasmo subsecuente y aumento de la resistencia para el pase de la concreción. Después de 4 horas se observa reacción inflamatoria en la mucosa y submucosa ureteral, formándose una carúncula o excrecencia intraluminal en la periferia del cálculo, que puede terminar englobándolo en un estuche fibroso y de esta manera impedir su su paso haciéndose necesaria la intervención quirúrgica. El espasmo ureteral de la primera fase parece estar mediado por receptores alfa adrenérgicos. (12)

En cuanto a la dinámica pieloureteral, se observa un aumento súbito de las presiones basal y sistólica; aumenta la frecuencia de las contracciones pieloureterales, pero disminuye progresivamente su intensidad, de tal manera que finalmente, la onda contractil falla en ocluir el lumen, reduciéndose la eficacia del transporte peristáltico a pesar de que dicha onda nunca deja de existir. Paralelamente, continúa aumentando la presión basal debido a que la formación renal de orina persiste; la presión sistólica mantiene su nivel inicial y la diferencia entre sistólica y basal va desapareciendo hasta que finalmente el trazado se hace continuo. Todo el sistema se dilata presentando mas tarde acoaduras y angulaciones que lo con al ureter una prominencia especial dentro de su vaina de deslizamiento, siendo ésta la imagen observada en la radiología y la cirugía del cólico renal agudo. (1,2)

El aumento de la presión basal (hasta ciertos límites) se considera el motor fundamental para la expulsión posterior del cálculo. (12)

Una vez que se ha establecido la obstrucción ureteral, la presión hidrostática proximal del sistema aumenta y el grado de la elevación dependerá del gasto urinario, de la capacidad de reabsorción por los vasos linfáticos y del escape de orina alrededor de la obstrucción. (13)

La presión de filtración glomerular neta es de 15-20 mmHg; con un incremento en la presión tubular proximal debido a la obstrucción, la presión hidrostática tubular y de la cápsula de Bowman aumentan, causando una disminución en la tasa de filtración glomerular.

Se ha observado que a los 15 min. de obstrucción ureteral se presenta un aumento de aproximadamente 40-50% del flujo sanguíneo renal, efecto que dura unas 4-5 horas y que se debe a una disminución de las resistencias vasculares renales secundaria a la liberación intrarrenal de prostaglandinas (2,14) y se trata quizá de un efecto compensador que permite mantener una filtración glomerular aceptable. El aumento del flujo sanguíneo es a nivel de la porción interna de la corteza renal, manteniéndose sin variaciones, y aún disminuido, el flujo sanguíneo medular.

Se observa una relación trifásica entre el flujo sanguíneo renal y la presión ureteral:

a) 0-90 min. Hay aumento del flujo sanguíneo renal y de la presión ureteral por apertura de esfínteres preglomerulares. (2,13)

- b) 90min-5hs Disminuye el flujo sanguíneo renal pero la presión ureteral continúa elevándose debido a una constricción del esfínter postglomerular que mantiene elevada la presión hidrostática glomerular.
- c) 5-18hs Disminuye el flujo sanguíneo y la presión ureteral debido a una vasoconstricción preglomerular.

A pesar de los mecanismos compensadores mencionados, la filtración glomerular se encuentra disminuida originándose una disminución del flujo tubular con aumento concomitante de la concentración de urea urinaria (osmolaridad urinaria aumentada) y una reabsorción tubular mayor de lo normal (sodio urinario disminuido). La reabsorción mas completa de sodio aumenta el gradiente osmótico corticomedular aumentando la reabsorción de agua en los túbulos colectores. Así, la orina que alcanza la pelvis renal es mas concentrada y de menor volumen.

COLICO NEFRITICO.- Hasta ahora, los receptores álgidos --pieloureterales no han podido ser identificados morfológicamente; sin embargo, el estímulo doloroso parece deberse al aumento rápido de la presión intraluminal del sistema pieloureteral, lo que a su vez promueve dos hechos distintos; por un lado, la distensión de la cápsula renal por el edema y el glaucoma renal secundario al aumento del flujo, y por otro, la distensión de las estructuras excretoras extra e intraparenquimatosas. Se acepta en consecuencia, que el estímulo básico del dolor provocado por la obstrucción ureteral aguda, es la distensión del músculo liso pieloureteral y de los elementos fibroconjuntivos de la cápsula renal. Estos estímulos son conducidos por vía simpática al sistema nervioso central para su posterior integración y reconocimiento conciente.

CONSIDERACIONES CLINICAS DE LA LITIASIS RENOURETERAL

La nefrolitiasis es el tercer padecimiento mas común del tracto urinarie en pacientes hospitalizados, precedido solamente por padecimientos infecciosos de las vías urinarias y por hiperplasia prostática benigna. Es tres veces mas común en hombres que en mujeres y ocurre mas frecuentemente en la vida adulta (15). La recurrencia en la formación de cálculos urinarios es variable en los diferentes reportes reportándose cifras desde un 6.8% hasta un 80%; su hallazgo sugiere la cronicidad del padecimiento (16).

TABLA 1. Porcentaje de recurrencia de litiasis

ESTUDIO	FRECUENCIA(%)	SEGUIMIENTO(AÑOS)
Pyrah	74	>10
Ljunghall	70	20
Williams	80(masc.) 60(fem.)	18.5
Johnson	81(masc.) 47(fem.)	18.5

No se conocen con exactitud todas las causas de formación de cálculos renoureterales, pero en la mayoría de los enfermos se hallan involucrados múltiples factores. Dependiendo de sus componentes predominantes se clasifican de la siguiente manera:

TABLA 2. Clasificación de los litos según componentes(15)

Oxalato de calcio	78%
Fosfato de calcio	8%
Estruvita	9%
Acido drico	7%
Cistina	1%
Otros	2%

Como puede observarse en el cuadro anterior, con mucho margen de diferencia, son los cálculos con componente cálcico los más frecuentemente identificados, y se considera que la hiper calciuria es la anomalía metabólica generalmente asociada con pacientes formadores de urolitos, estando presente en el 40-75% de los casos (15). Entre los padecimientos sistémicos que pueden causar hiper calciuria tenemos el hiperparatiroidismo (5%), acidosis tubular renal (0.5-3%), sarcoidosis, enf. de Paget, tirotoxicosis, inmovilización, ingesta excesiva de calcio etc.

La hiper oxaluria y la cistinuria son muy raras como causa de litiasis, y los cálculos de estruvita se presentan exclusivamente en aquellos pacientes con infecciones del aparato urinario por organismos que desdoblan la urea y producen orina alcalina persistente. Los cálculos por ácido úrico se forman cuando existe desintegración acelerada de los tejidos, en la gota e en estados crónicos de diarrea. Estas son algunas causas potenciales de litiasis urinaria:

TABLA 3. Algunas causas potenciales de nefrolitiasis(16)

Hiper calcemias	Hiperuricosurias
Hiperparatiroidismo	Idiopática
Sarcoidosis	Lisis celular aumentada
Mieloma múltiple	Agentes uricosuricos
Sínd. leche/álcali	Trastornos enzimáticos hereditarios
Intoxicación por vit. D	
Inmovilización	Hiper oxalurias
Sínd. Cushing	Primaria (tipos I,II)
Hipertiroidismo	Deficiencia de piridoxina
	Abuso de Vit. C
Hiper calciurias	Infecciones urinarias
Hiper calciuria idiopática	Proteus, klebsiella, enterobacter, estafilococo, pseudomonas, serratia.
Acidosis tubular renal	
Acetazolamida	
Enf. de Paget	
Esteroides exógenos	
Cistinurias (tipos I,II,III)	Anormalidades anatómicas
	Riñón en herradura
Miscelaneas	Divertículos caliceales
Xantínuria	

Los hallazgos sintomatológicos incluyen: el dolor, - que puede ser de dos tipos; el dolor intensísimo de tipo cólico que inicia bruscamente y se distribuye a todo lo largo del trayecto ureteral, con una intensidad máxima localizada en el sitio donde se encuentra enclavado el cálculo y cuya irradiación puede ser a testículo, escroto y cara interna del muslo ipsilaterales a la obstrucción. -- También puede presentarse en forma de dolor constante en el área costovertebral y en el flanco, siendo el dolor -- mas bien sordo y de intensidad tolerable; se debe a distensión de la cápsula renal. El primero es el típico cólico nefrítico y es la forma mas frecuente de presentación del cuadro. Comúnmente se asocian síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y distensión abdominal secundarios a ileo reflejo. Las crisis intensas se acompañan de trastornos de la micción como disuria, polaquuria y tenesmo vesical, y aproximadamente en la tercera -- parte de los casos hay hematuria macroscópica.

A la exploración física generalmente se encuentra a un enfermo con dolor intensísimo que prefiere mantenerse caminando a estar quieto en la cama, y suelen observarse signos leves de choque. Hay marcada hiperalgesia en el ángulo costovertebral y flanco, y la presión de los puntos ureterales superior, medio e inferior suele ser positiva. El abdomen se halla distendido y timpánico y la peristalsis suele estar disminuida. Si el cálculo se encuentra en las porciones altas del ureter, el testículo ipsilateral puede ser hipersensible y estar retraído; si se encuentra en las porciones bajas puede haber hiperestesia en el escroto. La fiebre solo se presenta cuando hay proceso infeccioso asociado.

En el examen de orina podemos encontrar un PH normal alto o bajo; suelen encontrarse eritrocitos y hemoglobina y es frecuente observar leucocitos polimorfonucleares; en ocasiones se encuentran proteínas debido a la presencia de hematuria. En la placa simple de abdomen pueden observarse los cálculos en el 90% de los casos, pues casi siempre son radio-opacos debido a su contenido cálcico.

Existen muchos otros estudios tanto de laboratorio -- como de gabinete, la mayor parte de ellos dirigidos a buscar la etiología del cálculo o su localización precisa en el trayecto renoureteral, pero dada la orientación de mi estudio, no creo necesario mencionarlos.

TERAPEUTICA DE LA LITIASIS RENOURETERAL

El tratamiento del dolor y del sufrimiento renal que coinciden con la obstrucción ureteral aguda habitualmente litiasica, ha sido permanentemente motivo de atención dada la extraordinaria frecuencia clinica de este padecimiento. Es conveniente distinguir en el análisis del control farmacológico del cólico nefrítico, dos hechos fundamentales, fisiopatológicamente distintos aunque de etiología común: por un lado, el origen, la transmisión y el control del dolor, y por otro lado, los mecanismos que participan en la expulsión del cálculo y la posibilidad farmacológica de facilitar de alguna forma su expulsión. Es así, que el manejo del cólico nefrítico efectuado generalmente a base de analgésicos para aliviar el dolor, y de espasmolíticos para aliviar el espasmo local producido por la concreción ayudando de esa manera tanto a disminuir la presión basal proximal del sistema (disminuyendo por consiguiente el dolor), como a facilitar la expulsión del cálculo. Generalmente, a este tratamiento médico se le asocia una sobrehidratación para aumentar la diuresis lo cual, a pesar de que puede originar un aumento o persistencia del dolor, también ayudaría a la expulsión del cálculo (1,7,12).

En nuestro medio, el tratamiento analgésico es generalmente a base de dipirona, derivado de las pirazonas y perteneciente al grupo de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Su efecto analgésico es mas potente que el antipirético y antiinflamatorio por lo que se piensa que además de actuar localmente, tiene efecto a nivel del sistema nervioso central, probablemente a nivel de tálamo óptico (3). En Estados Unidos empezó a caer en desuso desde antes de 1945 dados sus importantes efectos tóxicos a nivel medular y actualmente está fuera de circulación; inclusive, los textos mas recientes de Farmacología solo lo mencionan, y para investigar sus características farmacológicas tuve que revisar ediciones muy antiguas (1945) del Goodman y Gilman. Hay algunos autores que le han atribuido propiedades espasmolíticas (19).

En países mas desarrollados que el nuestro, se prefiere el uso de la meperidina en el tratamiento del cólico nefrítico. También está muy extendido el uso de la morfina, a pesar de que se ha observado que este medicamento aumenta el tono y la amplitud de las contracciones ureterales, principalmente en su tercio inferior (3,4,7).

El tratamiento espasmolítico, como se mencionó previamente, tiene como finalidad romper el espasmo local producido por el cálculo facilitando de esta manera su expulsión y contribuyendo al alivio del dolor en forma secundaria. Se han empleado diversos fármacos los cuales se han agrupado dependiendo de su mecanismo de acción de la siguiente manera:

- 1.- Antiespasmódicos con efecto antimuscarínico.
- 2.- Antiespasmódicos de acción directa sobre músculo liso.
- 3.- Antiespasmódicos con efecto adrenérgico.

ANTIESPASMODICOS CON EFECTO ANTIMUSCARINICO. Teniendo en cuenta la inervación colinérgica parasimpática del músculo liso pieloureteral, se han utilizado diversos fármacos colinolíticos como la atropina y los derivados del amonio cuaternario (butilhioscina y propantelina) con la esperanza de que relajen el músculo liso ureteral; los resultados han sido contradictorios (3,7,17) tanto clínica como experimentalmente. Es poco frecuente que se use la atropina, ya que las dosis farmacológicas requeridas generalmente producen taquicardia (6) por lo que su uso se ha limitado a estudios experimentales. En cuanto a la butilhioscina y la propantelina, hasta la fecha son los antiespasmódicos mas usados en el tratamiento del cólico nefrítico debido a que tienen un efecto antimuscarínico mas específico y selectivo sobre el músculo liso gastrointestinal y pieloureteral, además de poseer cierta actividad bloqueadora ganglionar que al parecer contribuye en su efecto inhibitorio sobre el músculo liso visceral. A pesar de que experimentalmente generalmente se obtiene la respuesta esperada, en la clínica, los resultados no siempre son satisfactorios - (1,3,6,4).

ANTIESPASMODICOS DE ACCION DIRECTA SOBRE MUSCULO LISO. No existe gran experiencia clínica con los espasmolíticos de acción directa. Su mecanismo de acción parece ser mediado por el aumento del AMPc intracelular lo cual, de alguna manera influye en el desplazamiento de los iones de Calcio que intervienen en la contracción del músculo liso, de manera que el resultado final es la relajación. En este grupo se incluyen la papaverina, glucagon y aminofilina. En el caso de la papaverina, se ha observado que produce una excelente relajación ureteral en estudios experimentales - (1). Asimismo, experimentalmente se ha demostrado que el glucagon a dosis de 40 microgramos produce caída de la presión plélica basal con desaparición de las ondas de contracción (1); sin embargo, en un estudio a doble ciego ---

efectuado en 51 pacientes a quienes se le administró 1mg - de glucagon IV para tratamiento de cólico nefrítico; no se obtuvo alivio significativo del dolor (20). Se ha experimentado también con aminofilina, fármaco del grupo de las xantinas utilizado para aliviar el broncoespasmo en diversos padecimientos respiratorios. Según Vela Navarreta (1), cuando se aplican 250mg de aminofilina IV en un periodo de cinco minutos, se observa una inmediata desaparición de la peristalsis y una discreta disminución de la línea básica de presión, concluyendo que tiene un efecto inhibitorio en las contracciones pieloureterales. Por las finalidades de mi estudio, hice una amplia revisión bibliográfica al respecto, buscando referencias en los últimos diez años; sin embargo solo encontré un artículo publicado en 1981 en el que se manejaron a 6 pacientes con cólico nefrítico con aminofilina IV a dosis de 3mg/kg obteniéndose alivio del dolor en cinco de ellos y sin observarse efectos secundarios adversos.

Tanto el verapamil como otros fármacos bloqueadores - de los canales de calcio, no parecen tener efecto a nivel ureteral (1).

ANTIESPASMODICOS CON EFECTO ADRENERGICO. Dada la inervación adrenérgica del tracto pieloureteral, teóricamente un fármaco con efecto alfa antagonista o uno con efecto beta-agonista pudieran ser de utilidad en el manejo del cólico nefrítico. Se han hecho estudios tanto in vivo como in vitro así como también valorando la respuesta clínica al dolor con ambos tipos de fármacos; sin embargo, su uso clínico no ha mostrado resultados favorables. Se han utilizado la fentolamina, regitina, isoproterenol, oxiprenalina y terbutalina con resultados variables. Asimismo, se ha experimentado con progestágenos, cuyo efecto parece estar mediado por un efecto indirecto beta agonista, al parecer también con buenos resultados. En nuestro país hasta la fecha no se han utilizado. (19,20,22)

USO DE AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. Recientemente se han iniciado estudios experimentales con indometacina para el tratamiento del cólico nefrítico. Se sabe que la indometacina es un antiinflamatorio potente, con propiedades analgésicas y antipiréticas menores, que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa de las prostaglandinas así como otros diversos mecanismos responsables del desarrollo del proceso inflamatorio (14,18,19). Estas propiedades son las que la hacen útil en el tratamiento de la litiasis renoure

teral. Como se mencionó previamente, el dolor del cólico-nefrítico se debe a la distensión de las vías urinarias - proximales al proceso obstructivo, y dicha distensión depende del gasto urinario y de la capacidad para eliminarse orina, ya sea por el sistema linfático o por el paso de orina alrededor del proceso obstructivo, o bien, eliminando el cálculo. Utilizando la indometacina, se bloquean los efectos renales de las prostaglandinas (14,18,19), y por lo tanto disminuye el gasto urinario efectivo. Asimismo, su efecto antiinflamatorio bloquea la reacción inflamatoria que se presenta a nivel de la mucosa y submucosa que rodean el cálculo, mejorando así el paso de orina alrededor del mismo y su ulterior eliminación (12). De esta manera, la indometacina disminuye la presión basal intraluminal proximal a la obstrucción con el subsecuente alivio del dolor (y quizá facilitando la formación de ondas peristálticas efectivas). La facilitación en la producción de ondas peristálticas y el efecto antiinflamatorio local en el sitio de la obstrucción actuarían favoreciendo la eliminación del cálculo (12). Se han hecho numerosos estudios tanto in vivo como in vitro obteniéndose excelentes resultados (12,13,23,24).

OBJETIVOS

- Valorar la respuesta analgésica del tratamiento para el cólico nefrítico con la combinación de dipirona/butilhioscina, con aminofilina y con indometacina.
- Comparar dicha respuesta entre cada uno de los tratamientos utilizados para decidir cual es mas efectivo.
- Ver el tiempo que tarda en iniciarse el efecto de cada uno de ellos.
- Detectar la frecuencia de manifestaciones secundarias adversas inherentes a los fármacos utilizados y con las dosis administradas.

MATERIAL Y METODOS

Se practicó un estudio prospectivo en el que se comparó la respuesta al tratamiento con tres diferentes formas de manejo para el cólico nefrítico por litiasis reno-urteral.

El estudio fue llevado a cabo en el servicio de Urgencias Adultos del Hospital General "Gral. Ignacio Zaragoza", del 10 de Junio al 15 de Septiembre de 1985. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de cólico nefrítico basándose en el cuadro clínico, en el hallazgo de hematuria y hemoglobinuria en el examen general de orina, y en la visualización de imagen lítica en la placa radiográfica simple de abdomen. Se excluyeron todos aquellos pacientes con antecedente de intolerancia o alergia a los medicamentos utilizados, así como a los pacientes cardiopatas o con insuficiencia hepática en los cuales hubiera podido resultar riesgoso administrar aminofilina.

Se prepararon 30 sobres numerados: diez de ellos contenían dos ampulas de butilhioscina de 20mg y dos ampulas de dipirona de 1gr; en otros diez sobres había cuatro supositorios rectales de indometacina de 100mg, y en los últimos diez sobres había dos ampulas de aminofilina de 250mg. Se utilizó tabla de números aleatorios para determinar el sobre que le correspondería a cada paciente.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les canalizó a su ingreso con una solución de dextrosa al 5% de 500ml para pasar en dos horas. A los pacientes manejados con butilhioscina y dipirona se les aplicó una inyección intramuscular que contenía una ampula de cada una de ellas en el momento de su ingreso, repitiéndose la dosis una hora después. El manejo con aminofilina consistió en añadir 500mg del medicamento a la solución de dextrosa al 5%, es decir, se les mantuvo con infusión IV continua de aminofilina a una dosis de 4mg/kg/hora. La indometacina se administró por vía rectal a razón de cuatro dosis, con un intervalo de 30min. entre cada una de ellas.

La intensidad del dolor se clasificó como severo (XXX), moderado (XX), leve (X) o ausente (-). Todos los pacientes tenían dolor severo a su ingreso. Se valoró la respuesta al tratamiento a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de haberse iniciado el tratamiento, considerándose como buena respuesta cuando el dolor era leve o se encon-

traba ausente, y como mala respuesta cuando el dolor era moderado o severo. Finalmente, se anotó la presencia de reacciones secundarias.

La hoja de recolección de datos fué hecha de la siguiente manera;

HOJA DE DATOS DEL TRABAJO SOBRE COLICO URETERAL

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____
EXPEDIENTE _____ FECHA _____
No. DE SOBRE _____

ANTECEDENTES: Ingesta de bebidas carbonatadas.-Si ___ No ___

Gota.-Si ___ No ___ Tratamiento _____

Diversos _____

Cuadros previos.-Si ___ No ___ Fechas _____

CUADRO CLINICO: Inicio _____ Localización _____

Disuria ___ Polaquiuria ___ Tenesmo vesical ___ Hematuria ___

E.F.: Giordano ___ Puntos ureterales.-Sup ___ Med ___ Inf ___ Rebo

te ___ Peristalsis ___ Vómito ___

EGO: Color ___ PH ___ Densidad ___ Sedimento ___ Hb ___ Eri--

trocitos ___ Leucocitos ___ Cilindros ___ Bacterias _____

PLACA SIMPLE DE ABDOMEN: _____

TRATAMIENTO: _____

Hora de inicio: _____

DOLOR: 30min. 60min 90min 120min.

INTENSIDAD:

X-Leve

XX-Moderado

XXX-Severo

REACCIONES SECUNDARIAS: Taquicardia ___ Cefalea ___ Nauseas ___

Dolor epigástrico ___ Hipotensión ___ Reacciones locales _____

Diversos _____

RESULTADOS

TABLA 1. Frecuencia del cólico nefrítico según la edad

EDAD	FRECUENCIA	FRECUENCIA (%)	CLASE
11-20 (años)	1	3.3%	(1)
21-30 "	7	23.3%	(2)
31-40 "	8	26.6%	(3)
41-50 "	9	30.0%	(4)
51-60 "	4	13.3%	(5)
61-70 "	1	3.3%	(6)

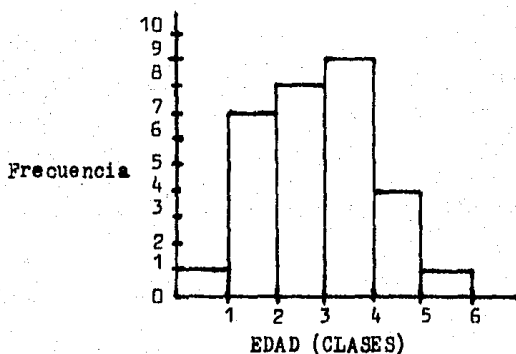


FIG.1. Histograma de frecuencia del cólico nefrítico según la edad.

En cuanto a los aspectos clínicos del cólico nefrítico, encontramos que la edad promedio de presentación fue de 39 años, con una desviación standard de ± 11 (28-50 años). La relación con referencia al sexo fue de 1.3:1 con un discreto predominio en varones.

TABLA 2. Distribución de acuerdo al sexo.

SEXO	FRECUENCIA	FREC. (%)	RAZON
Masc.	17	56.6%	1.3:1
Fem.	13	43.3%	
TOTAL	30	99.9%	

En el 60% de los pacientes se encontraron factores predisponentes, siendo el mas frecuente la ingesta de bebidas carbonatadas (76%); ninguno de los pacientes tenia antecedente de gota o hiperparatiroidismo y una de las pacientes era portadora de CA de mama y estaba con tratamiento quimioterápico. En cuanto a la presencia de cuadros dolorosos de origen litiasico previos al actual, el 60% de los casos habia tenido cólico nefritico previo.

A su ingreso tienen un cuadro clinico caracteristico de cólico nefritico, con dolor muy intenso, Giordano y/o puntos ureterales positivos y en el 70% de los casos habia manifestaciones de síndrome urinario bajo, de las cuales, la mas frecuente fue la polaquiuria. (TABLA 3)

TABLA 3. Manifestaciones de síndrome urinario bajo.

SINTOMA	FRECUENCIA	FRECUENCIA (%)
Polaquiuria	20	66.6%
Tenesmo	15	50.0%
Disuria	13	43.3%

Solo se refirió hematuria macroscópica en 4 pacientes (13%). El examen general de orina fué característico en el 87% de los casos, con hematuria, hemoglobinuria y leucocituria. En la placa simple de abdomen solo se observó imagen compatible con lito en el 27% de los casos.

La respuesta analgésica al tratamiento ocurrió de la siguiente manera a los 30, 60, 90 y 120 minutos:

BUTILHIOSCINA Y DIPIRONA

PACIENTE	0 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
1	XXX	XX	XXX	XX	X
2	XXX	XXX	XX	X	-
3	XXX	X	XX	X	X
4	XXX	XX	X	-	-
5	XXX	XX	X	-	-
6	XXX	XX	X	X	X
7	XXX	X	X	-	-
8	XXX	XX	X	-	-
9	XXX	XX	XX	XX	X
10	XXX	XXX	X	X	-

AMINOFILINA

PACIENTE	0 min.	30 min	60 min	90 min	120 min
11	XXX	XXX	-	-	-
12	XXX	XXX	XX	X	-
13	XXX	XXX	XXX	XX	X
14	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
15	XXX	X	X	-	-
16	XXX	XXX	XX	XX	-
17	XXX	X	X	X	-
18	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
19	XXX	XXX	XX	XX	X
20	XXX	X	X	-	XX

INDOMETACINA

PACIENTE	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
21	XXX	XX	X	-	-
22	XXX	XXX	XXX	XX	XX
23	XXX	XX	XX	X	-
24	XXX	XX	X	-	-
25	XXX	XXX	XXX	XX	X
26	XXX	XX	XX	X	X
27	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX
28	XXX	XXX	XX	XX	X
29	XXX	XXX	XX	X	-
30	XXX	XX	X	-	-

Si consideramos como buena respuesta (independientemente del tiempo) una intensidad del dolor de 2X, y como mala respuesta una intensidad de 5XX, obtendríamos un 65% de buenos resultados con la combinación de butilhiocina/dipirone, un 47.5% con aminofilina y un 42.5% con indometacina (Tablas 4,5 y 6).

TABLA 4. Respuesta analgésica con butilhiocina/dipirone

RESPUESTA	FRECUENCIA	FRECUENCIA (%)
BUENA	26	65%
MALA	14	35%
TOTAL	40	100%

TABLA 5. Respuesta analgésica con aminofilina

RESPUESTA	FRECUENCIA	FRECUENCIA (%)
BUENA	19	47.5%
MALA	21	52.5%
TOTAL	40	100%

TABLA 6. Respuesta analgésica con indometacina

RESPUESTA	FRECUENCIA	FRECUENCIA (%)
BUENA	17	42.5%
MALA	23	57.5%
TOTAL	40	100%

Comparando la buena respuesta analgésica entre los - tratamientos administrados, tenemos que en el caso de la combinación de butilioscina/dipirona comparado con la aminofilina, la respuesta es muy superior con el primero - aparentemente (65% vs. 47.5% respectivamente); sin embargo este valor no es estadísticamente significativo ya que X es de 0.05. Por otro lado, al comparar la respuesta entre la combinación butilioscina/dipirona e indometacina la respuesta sigue siendo muy superior con la primera --- (65% y 42.5% respectivamente) y estos valores si tienen - significación estadística (X de 0.01). Finalmente observamos que hay una mínima diferencia entre los porcentajes de buena respuesta de la aminofilina comparada con la indometacina (47.5 y 42.5% respectivamente) siendo discretamente mayor para la aminofilina, pero esa diferencia no - es estadísticamente significativa. (TABLAS 7,8,9)

TABLA 7. Respuesta analgésica comparativa entre butilioscina/dipirona y aminofilina

RESPUESTA	BUTILIOSCINA Y DIPIRONA	AMINOFILINA
BUENA	26	19
MALA	14	21
MEJORAN	65%	47.5%

TABLA 8. Respuesta analgésica comparativa entre butilioscina/dipirona e indometacina

RESPUESTA	BUTILIOSCINA Y DIPIRONA	INDOMETACINA
BUENA	26	17
MALA	14	23
MEJORAN	65%	42.5%

TABLA 9. Respuesta analgésica comparativa entre aminofilina e indometacina

RESPUESTA	AMINOFILINA	INDOMETACINA
BUENA	19	17
MALA	21	23
MEJORAN	47.5%	42.5%

Si valoramos el tiempo requerido para la obtención de una respuesta analgésica adecuada, valorándola en función del número de pacientes que obtuvieron alivio del dolor a los 30, 60, 90 y 120 min. respectivamente, obtendríamos los siguientes resultados:

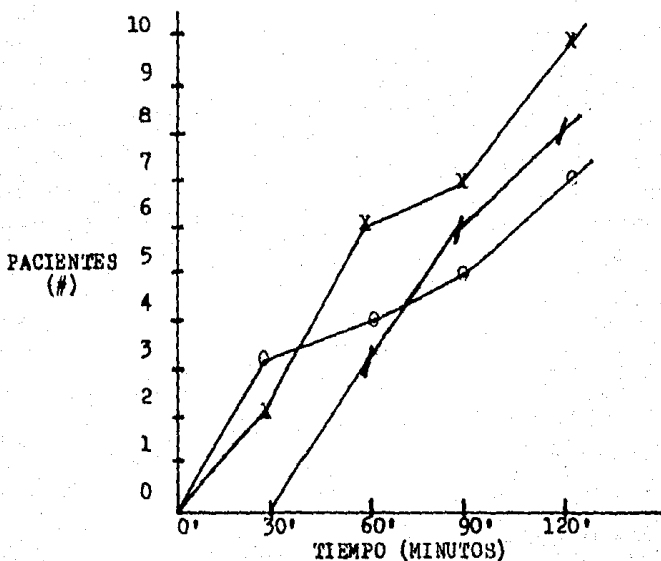


FIG. 2. Tiempo requerido para el inicio del efecto analgésico con butilhioscina/dipirona (X-X), con aminofilina (O-O) y con indometacina (/-/-).

Un mayor número de pacientes obtuvieron un alivio rápido del dolor con la combinación de butilhioscina/dipirona, con incremento progresivo de respuestas adecuadas hasta que finalmente, a los 120 min. todos habían conseguido una buena analgesia. Con la aminofilina se obtuvo buena analgesia a los 30 min. en solo dos pacientes; sin embargo, la curva tiende a la horizontalización por recurrencia del cuadro doloroso a los 120 min. en un paciente, y por falta de respuesta al manejo en dos de los pacientes. No se observó respuesta adecuada a los 30 min. en ninguno de los sujetos sometidos a tratamiento con indometacina; a los 60 min. empieza a haber respuesta en algunos de ellos, presentándose mejoría en casi todos a los 90 y 120 minutos. (FIG. 2)

En cuanto a las reacciones secundarias adversas, dos pacientes manejados con butilhioscina/dipirona presentaron náuseas y vómitos; de los tratados con aminofilina, dos de ellos cursaron con cefalea, náusea, vómito, taquicardia e hipotensión, y en los que se usó indometacina hubo cefalea y náuseas en tres casos.

CONCLUSIONES

En el aspecto clínico del cólico nefrítico de etiología litiasica, encontré manifestaciones semejantes a las reportadas en la literatura. Los datos difirieron en cuanto a la frecuencia con relación al sexo, ya que nosotros encontramos una relación masculino/femenino de 1.3:1, a diferencia de la generalmente referida de 3:1 (15). Todos nuestros pacientes tuvieron un cólico nefrítico sintomatológico y signológicamente característico, con un examen general de orina compatible en la mayor parte de los casos. Sin embargo, la placa simple de abdomen dió resultados esperados en solo un 27% de los pacientes estudiados, a pesar de que se refiere que se observa imagen lítica el 90% de las veces.

En cuanto a la respuesta analgésica obtenida con los tres diferentes tratamientos utilizados, con el manejo -- clásico de analgésico y antiespasmódico combinados (butil hioscina/dipirona), tuvimos un buen porcentaje de alivio del dolor (65%), con efecto relativamente rápido y persistente en la mayor parte de los casos así como pocas manifestaciones secundarias adversas leves. El tratamiento -- con aminofilina dió buenos resultados en menos de la mitad de los pacientes estudiados (47.5%), y aunque el inicio de la acción fué rápido en la mayoría de los sujetos, se presentaron recaídas, lo cual sugiere un efecto transitorio sobre la dinámica pieloureteral como ya previamente se había reportado (1), y probablemente, poca capacidad -- para ayudar a eliminar el cálculo; se presentaron reacciones secundarias adversas en dos de los casos estudiados, las cuales, dada su intensidad y el poco número de pacientes sometidos a la experimentación, pueden considerarse -- de importancia, aunque quizá fuera útil otro estudio en -- el que se incluyeran mas pacientes. Los resultados del -- tratamiento con indometacina fueron aún mas desalentadores, ya que aparte de haber tenido un bajo porcentaje de alivio del dolor (42.5%), el inicio del efecto fué muy -- tardío en la mayor parte de los casos; ésto puede explicarse de tres formas: en primer lugar, todos los pacientes estuvieron sometidos a una carga elevada de líquidos parenterales (100ml/kg/día), lo que hasta cierto punto -- bloquea el efecto de la indometacina a nivel renal (12, -- 24); en segundo lugar, la indometacina fué administrada -- por vía rectal, y según reportes previos en relación a su

farmacocinética, se menciona que al utilizar esta vía se alcanzan niveles plasmáticos máximos poco después de las 2 horas de administrada (26); en tercer lugar, la indometacina no tiene efecto contra el espasmo muscular local promovido por el cálculo a nivel del sitio donde se encuentra enclavado, sino que mas bien previene la reacción inflamatoria que ocurre aproximadamente a las 4 hs. después de iniciado el padecimiento, por lo que no ayuda a permitir el pase de orina alrededor del cálculo en las primeras horas del cuadro doloroso (12), aunque pudieran tener un efecto benéfico posteriormente cooperando para que se arroje el cálculo. Hubo manifestaciones secundarias adversas en tres de los pacientes, pero éstas fueron muy leves.

Al hacer los cuadros comparativos entre las tres modalidades de tratamiento, se vió un resultado superior con la combinación de butilhioscina/dipirona, comparada con la aminofilina y la indometacina; sin embargo, esta diferencia solo fué estadísticamente significativa en el segundo caso debido al número limitado de pacientes. La diferencia entre la aminofilina y la indometacina fué mínima, y definitivamente no tuvo valor estadístico.

Por ahora, considero que el mejor manejo es el de la combinación butilhioscina/dipirona, complementada con sobrehidratación para ayudar a arrojar el cálculo. Sin embargo creo que técnicamente, si se administra la indometacina intravenosamente, se restringen los ingresos hídricos y se le combina un antiespasmódico, se obtendría una respuesta excelente en el alivio del dolor y se contribuiría quizá en la facilitación de la expulsión del cálculo dado que se lograrían movimientos peristálticos mas efectivos y se evitaría el inicio ulterior del proceso inflamatorio local.

En cuanto al manejo con aminofilina, creo que se necesita efectuar estudios con un mayor número de pacientes para llegar a conclusiones mas concretas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vela Navarrete, Sholmo Raz. CONTROL FARMACOLOGICO DE LOS TRANSTORNOS URODINAMICOS. Ed. Cientifico médica - (1979)
- 2.- Campbell M.D.: UROLOGY; Saunders (1978)
- 3.- Goodman L., Gilman A.: LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA-TERAPEUTICA. Ed. panamericana (1945, 1965, 1980)
- 4.- Bowman W.C., Rand M.J.: FARMACOLOGIA. Ed. Interamericana (1984)
- 5.- Schulman C.C., Duarte Escalante O., Boyarsky S., Gregoir W.: NEW CONCEPTS OF URETEROVESICAL INNERVATION. J. --- Urol. 109: 381-384 (1973)
- 6.- Ross J.A., Edmond P., Griffiths: THE ACTION OF DRUGS --- ON THE INTACT HUMAN URETER. Br. J. Urol.; 39: 26-31 ---- (1967)
- 7.- Slade N.: CLINICAL BLIND TRIAL OF THREE DRUGS IN ----- CONTROL OF RENAL COLIC. Br. J. Urol.; 39: 22-25 (1967)
- 8.- Kubackz G.J., Catchpole B.N.: THE ROLE OF ADRENERGIC - BLOCKADE IN THE TREATMENT OF URETERAL COLIC. J. Urol. -- 44: 405-410 (1972)
- 9.- Sholmo R., Zeigler M., Caine M.: HORMONAL INFLUENCE ON-ADRENERGIC RECEPTORS OF URETER. Br. J. Urol.; 44: 405-(10 (1972)
- 10.- Malin J.M., Deane F., Boyarsky S.: CHARACTERISATION OF -ADRENERGIC RECEPTORS IN HUMAN URETER. Br. J. Urol.; 42: 171-174 (1970)
- 11.- Struthers N.W.; AN EXPERIMENTAL MODEL FOR EVALUATING-DRUG EFFECTS ON URETER. Br. J. Urol.; 45: 23-27 (1973)
- 12.- Algood C.B., Soed N., Fairchild T., Mayo M.E.: EXPERIMEN-TAL STUDY OF URETERAL CALCULUS DISEASE: EFFECTS OF -- CALCULUS SIZE, OBSTRUCTION AND HYDRATION. J. Urol.: 130 999-1004 (1983)
- 13.- Sjudin J.G., Holmlund D.E.W., Wahlberg J., Persson E.G.: THE EFFECT OF INDOMETHACIN ON GLOMERULAR CAPILLARY -- PRESSURE AND PELVIC PRESSURE DURING URETERAL OBSTRUC-TION. J. Urol.; 127: 1017-1020 (1982)
- 14.- Horton R., Zipser R., Fichman M.: PROSTAGLANDINAS, FUN-CION RENAL Y REGULACION VASCULAR. Clin. Med. Nort. Am.; 4: 895-918 (1981)
- 15.- Abraham P.A., Smith C.L.: MEDICAL EVALUATION AND MANA-GEMENT OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS. Med. Clin. North. Am.; 68(2): 281-299 (1984)

- 16.- Smith C.L., Erickson S.B.: WHEN SHOULD THE STONE-----
PATIENT BE EVALUATED. Med. Clin. North. Am.; 68(2): 455--
468 (1984)
- 17.- Tomlin E.M., Youngblood V.: THE USE OF ANTIINFLAMA--
TORY AGENTS IN THE TREATMENT OF URETERAL CALCULI.
J.Urol.; 95: 498-499 (1966)
- 18.- Garella S., Matarese R.A.: RENAL EFFECTS OF PROSTA-
GLANDINS AND CLINICAL ADVERSE EFFECTS OF NONSTEROI-
DAL ANTIINFLAMATORY AGENTS. Med.; 63(3): 165-181 ----
(1980)
- 19.- Lindsey D., Parker D.A., Arganese T., Ushman.: MODIFI-
CATION BY DIPIRONE OF STONE INDUCED URETERIC HYPER-
PERISTALSIS. Urol. Res.; 7: 43 (1979)
- 20.- GLUCAGON AND URETERIC COLIC. Urol. Res.; 12(1): 23-24--
(1984)
- 21.- Katenud K., Kante J., Kleincola.: AMINOPHYLINE IN --
URETEROLITHIASIS. PRELIMINARY REPORT. Int. J. Pharma--
col. Ther.; 19(11): 512-513 (1981)
- 22.- Perlow D.L.: THE USE OF PROGESTERONE FOR URETERAL -
STONES: A PRELIMINARY REPORT. J.Urol.; 124: 1179-1184-
(1980)
- 23.- Holmlund D., Sjödin J.G.: TREATMENT OF URETERAL COLIC
WITH INTRAVENOUS INDOMETACIN. J.Urol.; 120: 676-677 --
(1978)
- 24.- Sjödin J.G., Holmlund D.: EFFECTS OF SALINE LOAD, --
ROENTGEN CONTRAST MEDIUM AND INDOMETHACIN ON DIURE-
SIS AND PELVIC PRESSURE IN ACUTE OBSTRUCTED KIDNEY.
Br. J.Urol.; 54: 446-450 (1982)
- 25.- Simon L.S., Mills J.A.: NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY
DRUGS. N. Eng. J. Med.; 302(21): 1179-1184 (1980)
- 26.- Alván G., Orme M., Bertilsson L., Ekstrand R., Palmer -
L.: PHARMACOKINETICS OF INDOMETHACIN. Clin. Pharma. ---
Ther.; 18(3): 364-372 (1975)