

# Diagnóstico, prevención y tratamiento de la litiasis renal y de vías urinarias

JUAN ALFREDO TAMAYO\*

JOSÉ CARLOS PEÑA

*La litiasis de riñón y vías urinarias representa un grave problema de salud pública, por tanto, merece un abordaje sistematizado para evitar su recurrencia mediante métodos de diagnóstico precisos que orientan terapia eficaz. En este trabajo se revisan los resultados de un protocolo que se diseñó para establecer las causas metabólicas responsables de litogenicidad en 626 pacientes estudiados en dos etapas: I (1979-1987) 441 casos y II (1987-1989) 185 casos. En la etapa I el protocolo incluyó determinaciones en suero y orina de 24 hs de electrolitos, iones divalentes, fosforo, ácido úrico, cistina, filtración glomerular, evaluación del funcionamiento paratiroideo con hormona paratiroidea, Tm fosfato y a partir de 1982 (Ia) con AMP cíclico antes y después de una carga oral de calcio. En la etapa II se añadieron determinaciones de inhibidores de la nucleación de cristales (magnesio y citrato) y de promotores de la misma (oxalato). En 185 casos de la etapa I se obtuvieron los meses de seguimiento después del tratamiento establecido por nuestros resultados. En la etapa I se demostró en el 88.2 por ciento de los pacientes alguna variedad de trastorno metabólico, en la etapa II se detectó alguna alteración metabólica en el 96.2 por ciento de los casos. El 55 por ciento de los casos acudieron dos años al seguimiento y el 39 por ciento acudieron hasta cuatro años. El número de cálculos expulsados por paciente por año antes del estudio fue de 2.8 y durante el tratamiento se redujo a 0.8. La elevada eficiencia diagnóstica y la vigilancia sistematizada del tratamiento durante los tres años que siguieron al diagnóstico, resultaron en un abatimiento significativo de la producción de cálculos en este nutrido grupo de pacientes, lo cual justifica la integración de este protocolo a la Clínica de Litiasis Renal y de Vías Urinarias.*

**CLAVES:** Litogenicidad, riñón, vías urinarias.

## SUMMARY

*Kidney and urinary stone disease is a major public health problem which requires a systemic clinical and biochemical evaluation to establish a precise diagnosis and well oriented therapy. This study reviews the results of a protocol designed to establish the metabolic abnormalities that occurred in 626 consecutive renal stone patients studied in two periods; group I (1979-1987) 441 cases and group II (1987-1989) 185 cases. The group I included the following determinations before and after a five day oral calcium load: serum and 24 hr urine electrolytes, divalent cations, phosphate, uric acid, cystine, glomerular filtration rate, parathyroid function evaluation with PTH and Tm Phosphate and since 1982 also (Ia) cAMP. In group II we also determined inhibitors of crystalization (magnesium and citrate) and promoters of nucleation (oxalate). In 185 cases of group I, we monitored months of follow up after metabolic evaluation and the number of stones formed per patient/year before and after treatment was begun. In group I we detected some variety of metabolic abnormality in 88.2 percent of our patients and in group II increased to 96.2 percent. A two year follow up was recorded in 55 percent and four year follow up in 39 percent of our cases. The stone/patient/year formation rate before treatment was 2.8 and significantly decreased to 0.8 after treatment. The highly diagnostic efficiency, the long term follow up and the adequacy of treatment significantly decreased stone activity in this group of patients. We concluded that this protocol should be included in the systematic evaluation of kidney stone patients.*

**KEY WORDS:** Lithogenesis, kidney, urinary pathways.

Trabajo de ingreso del doctor Juan Alfredo Tamayo presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 25 de octubre de 1989.

\* Académico numerario.

Ambos autores. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

La urolitiasis es un problema importante de salud pública. Los siguientes datos dan idea de la magnitud del problema: en los EUA causa siete a diez admisiones de cada mil en los servicios de hospitalización y es uno de los cinco primeros motivos de la consulta de emergencia.<sup>1</sup> En México, en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ), la urolitiasis originó diecinueve de cada cien admisiones al hospital en 1989 y fue el motivo más frecuente de cirugía urológica. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (CMN) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el 33 por ciento de la consulta de primera vez a Urología es por litiasis de riñón y vías urinarias, y constituye el 25 por ciento de toda la cirugía urológica. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del mismo IMSS, representa el 16.8 por ciento de la cirugía urológica.<sup>2</sup> En los EUA se estima que la litiasis de riñón y vías urinarias afecta al 3 por ciento de la población adulta, cifra similar a la informada en países anglosajones.<sup>1</sup> En México no contamos con estadísticas al respecto, sin embargo, varios estudios hacen sospechar que su prevalencia sea mayor que la de otros países, especialmente en las regiones de climas cálidos.<sup>3,4</sup> Es necesario realizar estudios epidemiológicos para diseñar sistemas de prevención y tratamiento que disminuyan eficazmente la incidencia y la recurrencia de esta enfermedad.

La urolitiasis es muy mórbida, cuadro I. En un análisis de 441 casos estudiados en nuestro Instituto, se evidenció que la urolitiasis da lugar a grandes complicaciones que van desde el manejo del cólico nefrítico, la extracción de cálculos, exploraciones armadas (cistoscopias) infecciones y la necesidad de nefrectomía en algunos casos. Afortunadamente la mortalidad del padecimiento es muy baja.<sup>1</sup>

La litiasis de riñón y vías urinarias incide en un sec-

tor de la población económicamente activo y causa incapacidad recurrente. Los casos que forman un primer cálculo tienen entre 40 y 60 por ciento de probabilidad de formar otro en menos de cinco años; el 70 por ciento habrán vuelto a expulsar litos en menos de diez años.<sup>5</sup> Después de la primera recidiva los pacientes forman en promedio dos y medio cálculos por año y algunos pueden formar varios en una semana.

En resumen, se puede afirmar que la urolitiasis es un padecimiento mórbido, de baja mortalidad, que incide en un gran sector de la población, afecta primordialmente personas jóvenes y por lo tanto tiene un costo personal y social muy elevado, merece un abordaje sistematizado, como el que se propone en la figura 1, que permita caracterizar el problema y diseñar alternativas para prevenirlo y curarlo contemplándola tanto en el nivel epidemiológico como en el de investigación básica, el asistencial y el docente. En este trabajo se describe el protocolo original, usado para detectar las principales anomalías metabólicas asociadas a litogenicidad, sus características y las nuevas determinaciones que han aumentado su eficiencia diagnóstica. Así mismo se revisa el seguimiento a largo plazo de 200 de los 441 pacientes que fueron estudiados en la etapa inicial y las alternativas de terapéutica médica, para evitar la recurrencia del padecimiento.

### Objetivos

- a) General: lograr, mediante un grupo de determinaciones realizadas antes y después de una maniobra dietética, la identificación de las alteraciones metabólicas asociadas a la formación de cálculos urinarios (litogenicidad).
- b) De ser posible, establecer diagnóstico y tratamientos específicos.

Cuadro I

Morbilidad causada por la litiasis renal en 441 casos

	HPT	HI	HU <sup>1</sup>	Hu <sup>2</sup>	HI+ <sup>1</sup>	HI+ <sup>2</sup>	HI+ <sup>1,2</sup>	HU+Hu	Coraliforme	SAM
Nº pacientes	23	114	20	54	31	62	26	26	31	50
Hospitalización	20	64	12	26	17	44	16	13	26	27
Citoscopia	0	3	0	1	2	3	0	0	0	2
Ureterolitotomía	5	8	2	6	5	15	4	1	2	4
Pielolitotomía	7	31	6	14	6	13	6	7	14	15
Nefrolitotomía	3	4	3	1	1	6	1	3	8	3
Nefrectomía	3	10	2	5	0	5	0	3	11	4
Total cirugías	14	50	9	20	13	8	11	9	26	22
Porcentaje	61	44	45	37	42	61	42	35	84	44

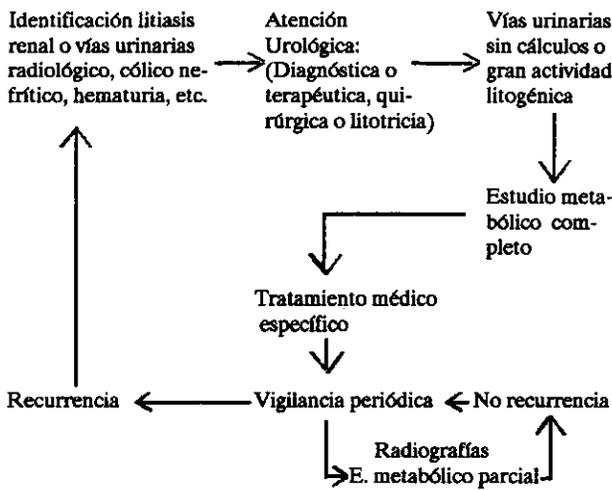


Figura 1. Ruta diagnóstica del paciente con litiasis del riñón y las vías urinarias.

Adicionalmente, evaluar los resultados del tratamiento mediante: 1) la demostración de que el manejo instituido en base al diagnóstico antes mencionado, corrige las alteraciones metabólicas y 2) si disminuyó significativamente la producción de cálculos.

#### Características generales del protocolo

En la primera etapa (1979-1987) estudiamos al paciente en tres o cuatro consultas. La primera cita sin modificaciones a la dieta normal, la segunda después de recibir una dieta que aporta un mínimo de 1000 mg de calcio diarios durante 5 a 7 días. Esta maniobra identifica a los pacientes que hiperabsorben calcio de la dieta. La tercera y la cuarta se realizaban en dieta habitual pero la recolección se hacía con diferentes conservadores (HCl ó NaOH). Para detectar a los perdedores renales de calcio decidimos utilizar la determinación de  $\text{TMPO}_4$ , PTH y más recientemente AMPc, ya que, característicamente, la fuga renal de calcio provoca hiperparatiroidismo secundario que se suprime con una carga de calcio, ya sea por vía endovenosa después de varios días de restricción de calcio o, por vía oral durante 5 días como lo hacemos en nuestro protocolo.<sup>6,7</sup>

A partir de 1982 (etapa Ia), cuando se sospechaba hiperparatiroidismo se solicitaban 2 muestras de orina, una de 24 horas previas al estudio, otra de las 2 primeras horas del día, colectada después de un mínimo de 12 horas de ayuno nocturno. Desde 1987 (etapa II), incluimos además determinaciones de sustancias inhibidoras de la nucleación de cristales (citrato y magnesio)

y de promotores (oxalato); además requerimos sólo dos citas, con maniobra dietética de por medio. En ambas, los pacientes recolectaron la orina de 26 hs como se acaba de describir. Al separar las alícuotas en el laboratorio se agrega a HCl, NaOH o nada, según se describe en material y métodos.

#### Material y métodos

##### I. Protocolo de estudio metabólico

En la figura 2 se ilustran las determinaciones realizadas en cada visita y el número de visitas necesarias. La primera etapa (1979-1982) se realizaba sin AMPc,<sup>8</sup> determinación que se agregó en 1982, (etapa Ia). En 1987 se incluyó la determinación de inhibidores y promotores de la nucleación: citrato, magnesio y oxalato, (etapa II).

En la etapa I se estudió a los pacientes en cuatro visitas; para las dos primeras no se les modificó la dieta; para la tercera se les pidió que llevaran una dieta rica en calcio (COC) (1 gr/día de Ca X 5 días); la cuarta se realizó nuevamente con la dieta habitual. En las tres primeras visitas los pacientes recolectaron su orina de 24 hs en un recipiente que contenía 10 ml de una solución de HCl al 5 por ciento. Los recipientes se prepararon mediante lavado con agua ácida desionizada y se secaron por decantación. Los pacientes acudieron en ayunas a la clínica de litiasis entre las siete y las nueve de la mañana; se obtuvo una muestra de sangre venosa sin ligadura. En la cuarta visita se repitieron las tomas de productos con la diferencia de que el frasco contenía 10 ml de NaOH al 5 por ciento.

Desde 1987, etapa II, se solicitó además de la orina de 24 hs otra recolección de orina de las dos primeras horas del día (en total 26 hs de recolección de orina). Desde entonces, el paciente sólo regresaba para dar dos muestras: la primera en dieta habitual y la segunda post COC; los frascos no contenían conservador, éste se agregaba en el laboratorio a las alícuotas indicadas.

Los electrolitos y la creatinina se cuantificaron con métodos convencionales, el ácido úrico mediante uricasa, el oxalato y el citrato por métodos enzimáticos, el AMPc y la PTH mediante RIA.

Los resultados permiten calcular: el transporte tubular máximo de fósforo ( $\text{TmPO}_4$ ), la reabsorción tubular de fosforo (RTP), el AMPc nefrógeno, la proporción  $\text{OCA/OCr} \times \text{Cr}$  sérica. Con esta información se establecen las alteraciones metabólicas que se asocian con litogenicidad; cuando estos hallazgos reúnen criterios suficientes para establecer un diagnóstico, éste se clasifica (Cuadro II).

PROTOCOLO PARA ESTUDIO METABÓLICO AMBULATORIO. LITIASIS RENAL

Nombre:

Diagnóstico:

SANGRE				ORINA				
Estudio	Basal	Post	COC	Estudio	Basal 24 hrs	2hrs	Post 24	COC 2
Na/K mEq/L	x			Na/K mEq/L	x		x	
Cl/CO <sub>2</sub> mEq/L	x		x	Ac.U/Cr mg/dl	x		x	
Ac.U/Cr mg/dl	x		x	Ca/P mg/dl	x	x	x	x
Ca/P mg/dl	x		x	Mg**	x		x	
Mg/F.Alc U/L	x		x	Citrato mg Vol**	x		x	
PTH/25-OHD ng/ml	Condicionado a resultados			Oxalato mg Vol**	x		x	
1,25 (OH) <sub>2</sub> D Pg/ml				AMPc $\frac{\text{nmol}^*}{\text{mg Cr}}$	x	x	x	x
AMP cíclico*								
Observaciones:								

Figura 2. Determinaciones de laboratorio realizadas en los productos recolectados en pacientes con litiasis de riñón y vías urinarias. Ac. Úrico (Ac. U), creatinina (Cr), fosfatasa alcalina (F. Alc), hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina-D<sub>3</sub> (25-OHD), calcitriol 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, COC = carga oral de calcio. \* etapa I, \*\* etapa II.

Cuadro II

Diagnóstico en 441 casos de litiasis renal, Etapa I 1979-1987

Diagnóstico	N	%
Hiperparatiroidismo primario	23	5.2
Hipercalcemia idiopática (HI)	114	25.8
Hiperuricosuria (HU)	20	4.5
Hiperuricemia (Hu)	54	12.2
HI+HU	31	7.0
HI+Hu	62	14.0
HI+HU+Hu	26	6.0
HU+Hu	26	6.0
Coraliforme	31	7.0
Sin anomalía metabólica (SAM)	2	0.5
Suma	441	100.0

2. Pacientes

Se revisaron los resultados del estudio metabólico de 441 casos de las etapas I y Ia; en ellos no faltó ninguna determinación. Se establecieron: la frecuencia de presentación de cada alteración y sus asociaciones. Se revisaron los expedientes clínicos de 200 casos correspondientes a la etapa I, seleccionados al azar, para obtener la siguiente información: seguimiento en intervalos anuales; número de cálculos formado antes de establecer diagnóstico específico y durante el tratamiento. Se revisaron también los resultados de 185 casos estudiados después de 1987 (etapa II) para determinar la sensibilidad diagnóstica después de añadir la determinación inhibidores y promotores de la nucleación.

## Resultados

En el cuadro II se enlistan los diagnósticos metabólicos de los primeros casos 441: la hiper calciuria (HC) como anomalía única se encontró en 114/441 casos (25.8%) y asociada a otros trastornos en 145/441 casos (32.9%), en total del 58.7 por ciento de todos los casos mostraron HC. 23/441 mostraron hiperparatiroidismo primario (HPT); si se considera HC a los que tienen hiperparatiroidismo primario, se agregan 23 casos (5.2%), entonces el porcentaje de pacientes con HC es del 63.9 por ciento. Las demás alteraciones se señalan en la tabla 2. 47.9 por ciento de los 441 pacientes mostraron una sola alteración, 32.9 por ciento tuvieron anomalías mixtas y 11.8 por ciento no tenían defecto demostrable (88.2% de sensibilidad diagnóstica). Los cálculos coraliformes, asociados a infección de vías urinarias representaron el 7.0 por ciento. Registramos 2 casos (0.5%) de cistinuria. Utilizando la COC y las determinaciones de TmPO<sub>4</sub>, PTH y AMC cíclico, clasificamos a las hiper calciurias de la siguiente manera: 65 por ciento por hiperabsorción intestinal con normofosfatemia, 11 por ciento con hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, y 8 por ciento con hiperparatiroidismo primario.

Al aumentar en el perfil la determinación de oxalato, comprobamos que los pacientes urolitiásicos excepcionalmente tienen hiperoxaluria cuando sus valores se comparan con los de personas normales. Observaciones previamente publicadas por nuestro laboratorio y confirmadas por otros,<sup>5,7,8</sup> demostraron que un ligero exceso de oxalato en orina, equivalente a 5 mg/día, aumenta la tendencia litogénica. Determinamos la distribución gaussiana de los valores de oxalato en los urolitiásicos y encontramos que más del 60 por ciento tiene excreciones que rebasan los 15 mg/día, que es la media para el sujeto normal; más aún, la media para los valores de oxalato en los urolitiásicos es de 20 mg/día, por ese motivo consideramos como hiperoxaluria excreciones superiores a los 15 mg/día. La frecuencia de hiperoxaluria aislada es baja, la detectamos en 9/185 casos, sin embargo, está presente en combinación con otras anomalías en 93 de los 185 casos.

El rango de excreción urinaria normal de citrato fue de 350 a 1000 mg/vol con media de 570 mg/vol; los pacientes urolitiásicos presentan hipocitraturia (290 mg/día o menos), en el 5.8 por ciento se manifestó como defecto único y en el 94.1 por ciento asociado con otras alteraciones.

Normalmente la excreción urinaria de magnesio es superior a los 50 mg/día; 9/185 casos presentaron hipomagnesuria como alteración única, 50/185 la mostraron combinada con otros defectos. La hipomagnesemia

(mg Ser < 1.9 mg/dl) se detectó en 21/185. En el cuadro III se ilustran los resultados de 185 casos estudiados con las nuevas determinaciones. Es notable que sólo en siete no fue posible detectar alteración litogénica alguna.

El volumen urinario bajo se detectó en 48/185 y la ingesta excesiva de sodio en 98/185.

Cuadro III

### Diagnóstico metabólico en 185 casos de litiasis renal, Etapa II 1987-1989

	Nº casos	%
Hiperparatiroidismo primario (HPT)	6	3.2
Hiper calciuria idiopática (HI)	65	35.1
Hiperuricemia (HU)	9	4.9
Hiperuricusuria (Hu)	3	1.6
Hiperoxaluria (HOX)	9	4.9
Hipocitraturia (h Cit)	2	1.1
Anormalidades mixtas (AMx)	75	40.5
Hipomagnesuria (h Mg)	9	4.9
Sin anomalía metabólica (SAM)	7	3.8
	185	100.0

La actividad litogénica fue evaluada en 200 casos que se siguieron después de establecer la terapéutica específica. La recurrencia se abatió muy significativamente con el tratamiento ya que antes del estudio y el manejo específico, los pacientes formaron 532 cálculos, 2.8 por paciente y, después del estudio y con tratamiento, sólo formaron 153, 0.8 por paciente (Figura 3).

En el cuadro IV se describen las opciones terapéuticas utilizadas para cada alteración metabólica y su mecanismo de acción. En este mismo grupo definimos la adherencia de los enfermos al seguimiento institucional en intervalos anuales; 15 sólo acudieron a la primera consulta, por lo que el análisis sólo incluye 185 casos. Es notable que más del 39 por ciento siguió acudiendo a consulta por lo menos cuatro años y el 55 por ciento completó dos años de seguimiento (Figura 4).

## Discusión y comentarios

En esta basta serie hemos demostrado que mediante un perfil de estudio extenso que se realiza en sólo dos visitas, y con el uso de una maniobra dietética y fraccionando las recolecciones de orina, se logra identificar alguna alteración metabólica que se asocia o es la causa de la litogenicidad en más del 90 por ciento de los casos. Este grado de eficiencia diagnóstica se relaciona con un abatimiento sustancial de la recurrencia de litiasis ya

### CALCULOS FORMADOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO EN 185 PACIENTES

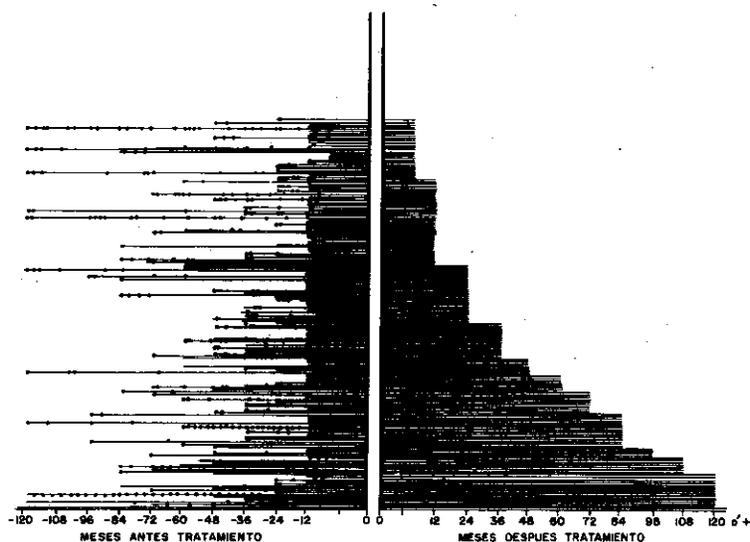


Figura 3. Actividad litogénica de 185 casos seguidos en clínica de litiasis renal por espacio de 8 a 120 meses o más; cada línea horizontal representa un paciente; cada punto un episodio nuevo de litiasis; el mes 0 representa el mes en que se estableció tratamiento específico, orientado en base al diagnóstico metabólico.

### ADHERENCIA A LA CONSULTA EXTERNA 185 CASOS

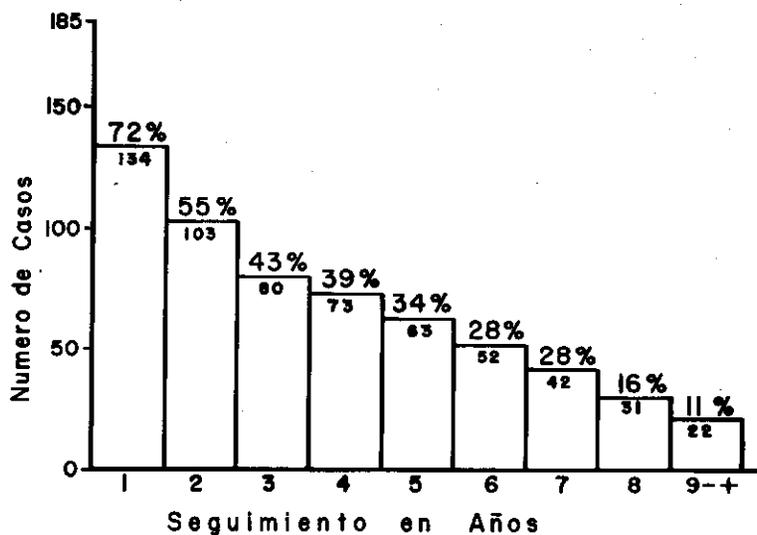


Figura 4. Seguimiento a 10 años de 185 casos de la etapa I en la consulta externa de la Clínica de Litiasis Renal del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

#### Cuadro IV

##### terapéutica médica más utilizada en la litiasis renal y de vías urinarias

- Inespecífica:\*
- 1) Diluir la orina aumentando volumen urinario de 24 hs por arriba de 2000 ml.
  - 2) Restringir la dieta en nutrientes específicos: a máximo 1 gramo de calcio por día, pobre en precursores de ácido úrico y oxalatos.
  - 3) Evitar la retención urinaria.
  - 4) Evitar y tratar la infección urinaria.
  - 5) Utilizar citrato y/o magnesio sin diagnóstico metabólico.
- Específica:\*\*
- 1) Tiazidas como anticalciúrico.
  - 2) Alopurinol como inhibidor de la producción de urato y oxalato.
  - 3) Ketoconazol o cloroquina, como inhibidores de la absorción intestinal de calcio y oxalato.
  - 4) Tiamina como inhibidor de la producción de oxalato.
  - 5) Citrato, magnesio y fosfato de celulosa como quelatos de iones libres (oxalato y calcio) e inhibidores de la absorción intestinal y cristalización en orina.
  - 6) D-Penicilamina en cistinuria.

\* Sin contar con diagnóstico metabólico.

\*\* Orientado en base al diagnóstico metabólico.

que la terapéutica se orientó con bases fisiopatológicas. Nuestra experiencia es similar a la informada por numerosos autores<sup>5,7-12</sup> con protocolos parecidos. Las diferencias principales entre distintos protocolos radican fundamentalmente en las maniobras para detectar el hiperparatiroidismo normocalcémico que caracteriza a la fuga renal de calcio. En nuestro protocolo se utilizan con este fin: a) la determinación de AMPc cíclico, PTH y la recolección de orina de las dos primeras horas del día, después de 12 horas de ayuno nocturno y b) la maniobra dietética. En la mayoría de los centros se utiliza la restricción de calcio en la dieta para detectar pacientes con fuga renal de calcio. Esto obliga en casos limítrofes a realizar una maniobra extra en el laboratorio que, en ocasiones, requiere de una tercera visita. Esta maniobra consiste en administrar una carga aguda

de calcio y determinar el cambio en la concentración de AMPc y PTH antes y después de la carga, maniobra que permite detectar la presencia o no de hiperparatiroidismo secundario, característico de la fuga renal de calcio.

Nosotros decidimos detectar esta fuga renal con la medición directa de la actividad paratiroidea en riñón mediante la determinación del TmPO<sub>4</sub> y el AMPc cíclico en dos muestras de orina (24 y 2 hrs) antes y después de la carga oral de calcio; estas determinaciones fueron capaces de detectar hiperactividad paratiroidea en el 85 por ciento de los casos, por lo que la determinación de la concentración de PTH sólo se realizó en casos de duda, detalle metodológico que, en nuestro país, representa un ahorro económico importante.

Adicionalmente, preferimos utilizar la carga oral de calcio durante cinco días y no la restricción de calcio porque también nos permitió establecer si en el hiperparatiroidismo la fuga renal de calcio muestra cierto grado de autonomía en el funcionamiento glandular y además nuestros pacientes se adhieren mejor a las instrucciones. Además, con la carga oral de calcio detectamos sin lugar a dudas el componente de hiperabsorción intestinal. En otros países la fuente principal de calcio la constituyen los productos lácteos y la ingesta de calcio generalmente se acerca a los 1000 mg/día aunque muestra una gran fluctuación, por eso la simple restricción de lácteos vuelve uniforme la ingesta alrededor de los 600 mg/día, tal es el caso de España y los EUA por ejemplo. En México la ingesta de lácteos es pobre tanto por motivos económicos como porque cerca de la mitad de la población es deficiente en lactasa e intolerante a la leche.

La detección de los pacientes con fuga renal de calcio es fundamental para seleccionar un régimen terapéutico que evite la formación de cálculos y mantenga sano el esqueleto. En estos casos, la incapacidad del riñón para conservar calcio conduce a hipocalcemia transitorias, compensadas a expensas de hiperactividad paratiroidea que libera calcio esquelético y normaliza la calcemia. Por consiguiente, si se restringe el calcio en la dieta, la calcemia se mantendrá constante a expensas de desmineralización ósea e hiperparatiroidismo secundario. Esta forma de hipercalcemia se caracteriza por disminución de la densidad ósea. Adicionalmente, la pérdida ósea es mayor en quienes se manejan con restricción dietética de calcio y mejora cuando se trata con tiazidas, ketoconazol o cloroquina.

Es evidente que la restricción de calcio en dieta, como parte del manejo del hipercalcémico o del que forma cálculos de calcio, es totalmente inadecuada ya que pone en riesgo al esqueleto y además produce hiperfuncionamiento paratiroideo. Hay que enfatizar

que la fuga renal de calcio afecta al 16 por ciento de todos los pacientes que tienen hipercalciuria normocalcémica, que en nuestra serie representa más del 70 por ciento de todos los tipos de litiasis renal.

La clasificación de las hipercalciurias es necesaria para corregir adecuadamente la hiperabsorción intestinal, el déficit de fosfato o el hiperparatiroidismo primario o secundario.<sup>6,11,12</sup>

La determinación de promotores de la nucleación (oxalato, úrico y pH) y de los inhibidores (citrato y magnesio) permite aumentar la discriminación diagnóstica y ofrece más criterios para formular la terapéutica por lo que se incluye en la mayor parte de las Clínicas de Litiasis.<sup>13-19</sup>

En los últimos cuatro años se ha desarrollado un creciente interés en el citrato de potasio para el manejo específico de la hipocitraturia, pero además como quelato de oxalato intestinal y como agente alcalinizante, acciones todas que resultan en una mayor actividad inhibidora de la precipitación y la nidación de cristales de oxalato y calcio en la orina y en la manutención del ácido úrico en forma soluble por lo que este tratamiento abate la recurrencia en casi cualquier defecto metabólico.<sup>19</sup> Con nuestro protocolo se detectaron también casos de acidosis tubular renal y de cistinuria. En los cálculos coraliformes asociados a infección hemos estudiado la orina antes y después de que los cálculos fueran extraídos quirúrgicamente o mediante litotricia extracorpórea en los últimos dos años y es notable que casi todos ellos presentan alteraciones metabólicas pues su asociación con la infección los vuelve recurrentes, por lo tanto, se deben corregir tanto las alteraciones metabólicas como la infección.<sup>20-26</sup>

Es conveniente comentar que este protocolo tiene como ventaja adicional que sólo requiere de dos visitas al laboratorio para lograr una gran eficiencia diagnóstica, aumenta la adherencia del enfermo y abate sustancialmente costos y esfuerzos.

Múltiples estudios de la fisicoquímica de la orina permitieron definir las alteraciones asociadas a mayor litogenicidad. La determinación *in vitro* de los productos iónicos de la orina y del producto de formación ha permitido conocer la tendencia litogénica en distintas soluciones de sales como: oxalato de calcio, fosfato de calcio, úrico/urato. En un estudio realizado en nuestro laboratorio demostramos que la corrección del defecto metabólico detectado por el protocolo que hemos descrito y analizado en este trabajo, modificó el producto de formación para oxalato de calcio y esto se asoció a una disminución notable de la recurrencia de litiasis.<sup>7</sup> Otro concepto interesante derivado de los estudios de fisicoquímica es que la nucleación libre de úrico puede

ser heterogénea, por ejemplo, un pequeño cambio de la concentración libre de úrico puede promover la precipitación de cristales oxalato de calcio. De hecho, más del 80 por ciento de los cálculos expulsados por nuestros pacientes contenían oxalato, fosfato o carbonato de calcio, independientemente de las alteraciones metabólicas presentes. Por tanto no se puede establecer un manejo específico en base a la constitución del cálculo.

Existe controversia respecto a la realización de un estudio tan completo como el que estamos informando en todo paciente que haya formado sólo un cálculo, se cuestiona principalmente por su costo y, porque hasta hace muy poco, existían dudas respecto a la posibilidad de recurrencia, ya que hasta del 30 al 40 por ciento de los que forman un primer cálculo nunca vuelven a recurrir o, si lo hacen, esto sucede veinte años después. Por otro lado, la disponibilidad creciente de centros de litotricia extracorpórea y su alto éxito para destruir los cálculos ha llevado al extremo de recomendar que no se practiquen estudios como el propuesto ya que esta alternativa terapéutica sería la solución para todo tipo de cálculos puesto que los pequeños se expulsan.<sup>1</sup>

Desde nuestro punto de vista consideramos que la elevada posibilidad de recurrencia en los primeros cinco años, que alcanza hasta un 60 a 70 por ciento de todos los casos, aunado al costo social e individual de la atención de cólicos nefríticos repetidos y, más aún, el de sesiones múltiples de litotricia, justifican plenamente recomendar el estudio metabólico en todos los casos de urolitiasis y con mayor razón en los casos recidivantes. Algunos pacientes pueden formar varios cálculos nuevos en un mes; en nuestra serie el promedio de formación de nuevos cálculos fue dos y media veces por año. Los beneficios son mucho mayores para el individuo pues se disminuye la morbilidad y la pérdida de días laborados. Por otra parte, a nivel social, el costo de la atención de la urolitiasis en base a los resultados del estudio metabólico es menor que el de la cirugía, la litotricia, la atención de urgencia o el de sus complicaciones pues al abatir la morbilidad, el consumo de servicios es menor y la productividad del urolitiásico aumenta. Hay que enfatizar que este padecimiento afecta predominantemente adultos jóvenes, económicamente activos y, aunque con el tratamiento médico se observa un bajo porcentaje de recurrencia, generalmente el tamaño de los cálculos formados durante el tratamiento específico es pequeño, lo cual permite expulsarlos espontáneamente.

En conclusión, la realización de este protocolo para el estudio de las alteraciones litogénicas, tiene gran sensibilidad diagnóstica, permite establecer casi siempre

una terapéutica específica, es eficiente para evitar la recurrencia de la litiasis y justifica su inclusión en cualquier clínica que estudie la litiasis renal y de vías urinarias.

#### Reconocimientos

Este trabajo fue realizado con fondos del propio Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

#### Referencias

1. NIH Consensus Development Conference. Prevention and Treatment of Kidney Stones. March 28-30, 1988.
2. Lifshitz A. Comunicación personal.
3. Abraham BJ, Sotomayor E, Campuzano R, Andrade R. Litiasis Urinaria en Michoacán. *Rev Mex Urol* 1978; 32: 273-282.
4. Arcila H. Litiasis de Riñón y Vías Urinarias en el Estado de Yucatán. Sociedad Mexicana de Nefrología. Resúmenes de la Reunión Anual, 1978.
5. Coe FL, Parks JH. Recurrent renal calculi. Causes and Prevention. *Hosp Pract (off)* 1986; 30/21 (3A): 49-57.
6. Peña JC, Monforte MF, Briceño A. The role of oxalate and calcium oxalate activity and formation product ratio in patients with renal stones before and during treatment. *J Urol* 1987; 138: 1137-1140.
7. Peña JC, Fernández A, Tamayo JA, Maycotte P, Herrera Acosta J. Las hipercalcemias, fisiopatología y criterios de calcificación. *Rev Inv Clin (Mex)* 1980; 32: 479-486.
8. Bataille P, Gregoire J, Charransol G, Pruna A, Coevoet B, Fournier A. Increased probability of forming stones with a simple calcium restriction in idiopathic hypercalciuria. *Contrib Nephrol* 1984; 37: 17-21.
9. Burns JR, Finlayson B. Management of the stone former. *Semin Urol* 1984; 1: 34-44.
10. Menon M, Krishna CS. Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. *Urol Clin North Am* 1983; 10, 4: 595-615.
11. Perlberg S, Azoury R, Garti N, Sarig S. Use of the discriminant index in dynamic treatment to reduce recurrence of calcium oxalate kidney stones. *Br J Urol* 1985; 57, 5: 500-504.
12. Preminger GM, Pak CY. The practical evaluation and selective medical management of nephrolithiasis. *Semin Urol* 1985, Oct.; 134, 4: 658-661.
13. Churchill DN, Talyon DW. Thiazides for patients with recurrent calcium stones; still an open question *J Urol* 1985; 133, 5: 749-75.
14. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24, 3: 392-403.
15. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Eng J Med* 1986; 315, 22: 1386-1389.
16. Fetner CD, Barilla DE, Townsed J, Pak CYC. Effects of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis. *J Urol* 1978; 120: 399-401.
17. Gaker LB, Butcher N. Dissolution of staghorn calculus associated with amiloride hydrochlorothiazide, sulfamethoxazole and trimethoprim, and ascorbic acid. *J Urol* 1986; 135, 5: 993-994.
18. Gershoff SN, Prien EL. Effect of daily MgO and vitamin B6 administration to patients with recurring calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 393-399.
19. Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13, 4: 257-266.

20. Kanig SP, Conn RL. Kidney stones. Medical management and newer option for stone removal. *Postgrad Med* 1985; 78, 6: 38-44.
21. Kursh Ed. Resinck MI. Dissolution of uric acid calculi with systemic alkalization. *J Urol* 1984; 132, 2: 286-287.
22. Lake KD, Brown DC. New drug therapy for kidney stones; a review of cellulose sodium phosphate, acetohydroxamic acid, and potassium citrate. *Drug Intel Clin Pharm* 1985; 19, 7-8: 530-539.
23. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwkh JE, Adams PV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 1986; 136, 5: 1003-1008.
24. Pak CY, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Inter Med* 1986; 46, 5: 863-867.
25. Preminger GM, Peterson R, Peters PC, Pak CY. The current role of medical treatment of nephrolithiasis; the impact of improved technique of stone removal. *J Urol* 1985; 134, 1: 6-10.
26. Smith LH. New treatment for struvite urinary stones (Editorial). *N Eng J Med* 1984; 311, 12: 792-794.

## COMENTARIO

GUSTAVO GORDILLO\*

La existencia de material cristalizado en el riñón y vías urinarias, representa una amplia gama de trastornos renales urológicos, endócrinos y metabólicos. Una primera distinción en el material cristalizado, entre cálculos renales y calcificaciones, permite descartar una gran variedad de trastornos sistémicos que se acompañan de nefrocalcinosis dejando aparte los padecimientos que originan urolitiasis, aunque ocasionalmente ambas manifestaciones pueden vincularse como es el caso de las acidosis tubulares distales. Mis siguientes comentarios serán dirigidos al tema de urolitiasis que tan brillantemente nos ha presentado el doctor Juan Tamayo.

El ponente revisa en una primera etapa (1974-1987) 200 expedientes tomados al azar, de 441 pacientes con urolitiasis que tenían un estudio metabólico completo y, en la segunda etapa (después de 1987), añade 185 casos más, en cuyo estudio se adicionó la determinación de inhibidores y de promotores de la nucleación. Esta nueva metodología proviene de investigaciones recientes sobre fisico-química de la orina, que tratan de explicar la formación del cálculo renal. La precipitación de una sal ocurre cuando el producto de la actividad de sus constituyentes iónicos excede un nivel crítico,<sup>1</sup> pero sin embargo, dicho análisis presenta muchas complejidades:

Primero, puede ser difícil estimar la proporción de solutos que se encuentran en forma ionizada, ya que del 40 al 70 por ciento de calcio urinario no ionizado está unido a complejos aniónicos polivalentes,<sup>2</sup> como sulfatos,

\* Académico titular.

fosfatos, citratos, y oxalatos y, por otra parte, puede no ser tan evidente la clase de solutos que se precipitan primero y por lo tanto cual sería el producto iónico más relevante. Así, por ejemplo, en el fosfato, calcio probablemente sea la sal que transforma el fosfato octacálcico espontáneamente en un producto menos soluble, que es la hidroxipatía. Por último existen dos puntos críticos de actividades que ameritan ser considerados:

El primero, es el nivel de solubilidad debajo del cual se encuentra la zona no saturada donde los cristales añadidos se disuelven; y el segundo, el producto de formación, arriba del cual se encuentra la región lábil en donde ocurre la precipitación espontánea (zona de sobresaturación). En medio de ambos niveles se encuentra la zona metastable en la cual se encuentran los cristales y pueden crecer, pero no se precipitan si el sistema no se altera.<sup>2</sup>

No es sorprendente que exista una superposición de concentraciones de iones litógenos entre los sujetos sanos y los pacientes formadores de cálculos, donde factores inesperados, inhibidores o promotores de la nucleación, pueden resultar importantes para originar la precipitación con formación de cálculos.

Resulta así que la adición de la determinación de estos factores, a las variantes antes estudiadas incrementó la sensibilidad diagnóstica en más del 96.6 por ciento en el estudio de Tamayo. Al evitar la reducción de la dieta de calcio, de por sí baja en nuestra población, le resta deserciones de pacientes y la facilitación del estudio con sólo dos citas: la inicial y otra después de la carga de calcio, lo hizo más accesible. La determinación de  $Tm PO_4$  y AMP cíclico permite detectar hiperactividad paratiroidea y limita la necesidad de cuantificar hormona paratiroidea sólo a los casos dudosos, con reducción del costo del estudio.

La consideración a la comodidad del sujeto de estudio, al aprovechamiento adecuado y racional de los recursos y la reducción de los costos, son características raras de encontrar en una investigación clínica aplicada y explica la adherencia al estudio y el seguimiento a largo plazo que ha logrado la Clínica de Litiasis del Instituto de Enfermedades de la Nutrición.

La relación costo-beneficio de este protocolo es por demás satisfactoria si se considera la proporción de población adulta afectada de urolitiasis, (3% en estadísticas estadounidenses) y aproximadamente el 2 por ciento de las admisiones al Instituto en el año de 1988. La reducción de la recurrencia de cálculos por paciente con el apreciable abatimiento de la morbilidad y pérdida de días laborables, son beneficios que sobrepasan sobradamente el costo de este estudio, el cual además resuelve el problema asistencial y social. Cabe mencio-

nar que hasta la fecha la estrategia diagnóstica y terapéutica de los pacientes con urolitiasis en nuestro país, ha adolecido de graves errores y de dispendios económicos y emocionales innecesarios.

En el estudio se corroboró que la hipercalcemia idiopática es la causa más importante de urolitiasis alrededor de 70 por ciento, siendo de tipo absorptivo I el 67 por ciento de ellos.

Se ha señalado que el síndrome de hipercalcemia idiopática sin evidencia de hipercalcemia o de causas conocidas como acidosis tubular renal, intoxicación por vitamina D, inmunización sarcoidosis, o riñón "en esponja", se presenta en 3 a 14 por ciento de la población adulta.<sup>3</sup>

Moore y col<sup>4</sup> han informado de una incidencia en niños de hipercalcemia idiopática asintomática de 2.9 por ciento. Esta prevalencia fué obtenida de valores de la relación Ca/Cr urinaria iguales o mayores a tres desviaciones estándar arriba del promedio para esta población y los resultados fueron corroborados por los valores en la tasa de excreción urinaria de calcio de 24 hs (5.3mg/kg/día en promedio). En este mismo estudio se encontró que 83 por ciento de los niños tenían una relación Ca/Cr urinaria inferior a 0.15.<sup>4</sup> En nuestro laboratorio Zambrano y Mota encontraron una relación Ca/Cr promedio de  $0.12 \pm 0.08$  y una excreción urinaria de calcio de  $2 \text{ mg} \pm 1.22/\text{kg}$ .<sup>5</sup> En varios de los niños con hipercalcemia asintomática del estudio anterior, así como en otros similares, la hipercalcemia se encontró asociada con hematuria y, posteriormente, urolitiasis.<sup>6,7</sup>

Silver y col han podido comprobar que existe relación entre hipercalcemia e ingestión elevada de sodio así como también la corrección de la hipercalcemia al reducir la ingestión de sodio.<sup>8</sup> Kalia y col han asociado hematuria con hipercalcemia y la formación posterior de cálculos así como la desaparición de la hematuria con el empleo de tiazidas.<sup>7</sup>

Estas informaciones sugieren que la hipercalcemia idiopática tiene su origen en la infancia y que su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado pueden conducir a la prevención primaria de la urolitiasis en la edad adulta.

La relación Ca/Cr urinaria ha demostrado ser un método fácil y económico para detectar hipercalcemia idiopática<sup>9-11</sup> y la pesquisa de este estudio en los jardines de niños pondrían de manifiesto la población infantil en riesgo, lo cual con protocolos adecuados de dieta baja en sodio o de tiazidas podría ser controlada constituyendo así la prevención primaria de la mayoría de las urolitiasis tanto en niños como en la población de adultos.

Señores académicos, me complace en dar la bienvenida al doctor Juan Tamayo al seno de nuestra institución y tengo la seguridad que continuará haciendo aportes científicos tan importantes como el que ahora ha presentado.

### Referencias

1. Barratt, TM. Urolitiasis and nephrocalcinosis. En: Holliday MA, Barratt, TM, Vernier, RL. *Pediatric Nephrology*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987: 700-708.
2. Abraham PA, Smith CHL. Evaluación médica y tratamiento de la nefrolitiasis cálcica. *Clin Med N A* 1984; 2: 281-295.
3. Charles YCP, Briton F, Peterson F, Ward D, Northcutt CH, Breslau N. *Am J Med* 1980; 69: 19-30.
4. Moore ES, Coe FL, McMann BJ and Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. *J of Pediatrics*. 1978; 92: 906-910.
5. De Zambrano ER, Mota HF. Relación calcio/creatinina en orina de niños sanos. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 1984; 41: 410.
6. Roy S, Stapleton FB, Noe HN and Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Ped*. 1981; 99: 712.
7. Kalia A, Travis LB and Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Ped*. 1981; 99: 716.
8. Silver J, Friedlaender MM, Rubinger D, Popovtzer MM. Sodium dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 1983; II: 484.
9. Buluso L, Hodgkinson A, Nordin BEC and Peacock M. Urinary excretion of calcium and creatinin in relation to age and body weight in normal subjects and patients with renal calculus. *Clinical Science* 1970; 38: 601.
10. Ghazali S, and Barratt TM. Urinary Excretion of Calcium and Magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood*. 1974; 49: 97.
11. Santos F, Suárez D, Málaga S, Crespo M. Idiopathic hypercalciuria in children: pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *Jornal of Pediatrics*. 1987; 110: 238-43.

