

Utilidad de la carga bucal con calcio en la litiasis renal

ARTURO ROBLES-PARAMO
JOSE MARIA CHAVEZ DE LOS RIOS
LETICIA ALFARO CANO
TAYDE RABAGO CORNEJO

Resumen

Se describen los resultados de la prueba bucal con calcio efectuada en 317 pacientes con litiasis renal, única o múltiple. Se midió el umbral de reabsorción tubular máxima de fosfatos (TmP04/DCr, umbral de fosfatos), en vez de cuantificar PTH o AMPc, para simplificar la prueba y reducir los costos del estudio. La prueba consistió en coleccionar la orina de los pacientes de 7 a 9 y de 9 a 13 h y proporcionar a las 9 h 1 g de calcio mezclado con los alimentos. Se cuantificaron las concentraciones de calcio, fósforo y creatinina en sangre y en orina y se calcularon los índices: calciuria en ayunas, calciuria postcarga de calcio, calcemia y TmP04/DCr. Se identificaron 97 pacientes sin trastorno en el metabolismo del calcio como causa de litiasis. De estos, 183 (57%) cursaron con hipercalciuria idiopática y se clasificaron en cuatro subgrupos: hipercalciuria absorbiva normofosfatémica, hipercalciuria absorbiva hipofosfatémica (por fuga renal de fosfatos), hipercalciuria renal normofosfatémica e hipercalciuria renal hipofosfatémica. Por último, se identificaron 37 sujetos con hiperparatiroidismo primario.

PALABRAS CLAVE: HIPERCALCIURIA, HIPERPARATIROIDISMO, PRUEBA DE CALCIO POR VÍA BUCAL.

Summary

We report the results of an oral tolerance test performed in 317 patients with kidney stones. In order to avoid PTH or AMPc measurements, and therefore to reduce costs and time to get the results, we measured the tubular maxima of phosphate per glomerular filtration rate (TmP04/GFR, the phosphate threshold). Urine collections from 7 to 9 h and from 9 to 13 h. were obtained. The samples were analyzed for calcium, creatinine and phosphorus content. All patients ingested 1 g of calcium mixed in a meal at 9 o'clock. Venous blood samples were obtained for calcium, creatinine and phosphorus measurements, previous to the calcium ingestion. Urinary calcium to creatinine ratio, before and after the calcium-load, as well as TmP04/GFR were calculated. In 97 subjects (30.8%) there were no calcium metabolism abnormalities. Idiopathic hypercalciuria was present in 183 (57%) and primary hyperparathyroidism in 37 (11.7%). Idiopathic hypercalciuria was classified in four subgroups: absorptive hypercalciuria with normal serum phosphorus, absorptive hypercalciuria with low serum phosphorus (renal phosphate leak), renal hypercalciuria with normal phosphorus and renal hypercalciuria with low serum phosphorus.

KEY WORDS: IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA, HYPERPARATHYROIDISM, CALCIUM TEST.

Todos los autores. Unidad Metabólica. Hospital de Especialidades. Centro Médico La Raza. IMSS. Seris y Zaachila s/n 02990 México, D.F.

Introducción

Al lado de individuos que sufren un solo episodio de nefrolitiasis, que usualmente se resuelve en forma espontánea, existe otro grupo importante de pacientes con cálculos renales, que cursan con trastornos sistémicos que predisponen a padecer litiasis renal en forma recidivante o a presentar lesiones orgánicas fuera del aparato urinario.^{1,2} La mayoría de las veces no es posible determinar clínicamente si un paciente con litiasis renal única tendrá recidiva, ni tampoco conocer si padece algún trastorno metabólico irreversible. De acuerdo con estudios efectuados en grupos grandes de estos pacientes, se ha demostrado que aproximadamente 90 por ciento de ellos exhiben algún trastorno metabólico corregible. De éstos, la mayoría corresponde a la llamada hipercalcemia idiopática, y el resto, en orden decreciente de frecuencia, a: hiperuricosuria, hiperparatiroidismo primario, hipocitaturia, hiperoxaluria, y acidosis tubular renal tipo I.³ No obstante lo anterior, hay grupos médicos que consideran que efectuar estudios metabólicos en pacientes con nefrolitiasis, sobre todo si ésta es única, resulta poco práctico, en vista de su excesivo precio en tiempo y dinero.⁴

Otra forma de estudiar a estos pacientes es la prueba oral con calcio, descrita por Pak y colaboradores hace aproximadamente 15 años,⁵ que identifica la causa metabólica de alrededor de 70 por ciento de los pacientes con litiasis renal.⁶⁻⁸ El inconveniente de esta técnica es que requiere mediciones hormonales mediante radioinmunoanálisis, lo cual aumenta el costo y el tiempo para establecer el diagnóstico.

Nosotros modificamos esta técnica, de modo que en lugar de cuantificar PTH o AMPc, calculamos el umbral de reabsorción tubular máxima de fosfatos (TmP04/DCr), lo cual permite, en forma simple y rápida, conocer en forma aproximada la función paratiroidea y el manejo tubular renal de fosfatos.⁹ En los casos en los que esta prueba resulte negativa, o cuanto por otros datos clínicos ello está justificado, se efectúan otras pruebas específicas como: gasometría, cuantificación de ácido úrico en sangre y orina, pruebas de acidificación tubular renal, o medición de citrato urinario.

Material y métodos

Se estudiaron 317 pacientes enviados con el diagnóstico de litiasis renal y edades entre 19 y 80 años, 171 de ellos del sexo masculino (Cuadro I). Los pacientes se instruyeron para que siguieran una dieta baja en calcio (alrededor de 400 mg diarios) y normal en sodio (alrededor de 100 meq diarios), durante siete días previos al estudio. Todos los

pacientes fueron hospitalizados en la unidad metabólica durante un día.

El día previo al estudio se les administró agua destilada: 300 ml a las 21 h y 300 ml a las 24 h y, el día del estudio, 600 ml a las 7 y 300 ml a las 11 h.

Se colectó la orina de las 7 a las 9 y de las 9 a las 13 h, y se tomó una muestra de sangre venosa en ayunas. A las 9 h se administró 1 g de calcio por vía bucal en forma de alimentos, los cuales contenían cantidades fijas de proteínas, sodio, fósforo y carbohidratos. Se cuantificaron: creatinina (Método de Jaffé), fósforo (Fiske-Subarow) y calcio (espectrofotómetro de absorción atómica). Se calcularon los siguientes índices: calciuria en ayunas expresada en mg de calcio por 100 ml de depuración de creatinina (mgCa/100 ml DCr), calciuria post-carga de calcio (calcio urinario entre creatinina urinaria en la muestra de orina de la 9 a las 13 h), calcio y TmP04/DCr en las muestras de orina en ayunas, y mediante el nomograma de Walton y Bijvoet.² Se consideraron como valores normales: calciuria en ayunas menos de 0.110 mgCa/100 ml DCr; calciuria post-carga de calcio: menos de 0.200 en relación calcio/creatinina; calcemia entre 9 y 10.3 mg/dL y TmP04/DCr entre 2.6 y 4.5 mg/dL. Los valores de referencia de la calciuria en ayunas y post-carga habían sido validadas previamente por Pak y colaboradores.³

Cuadro I. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES

	n	%	M	F	Edad
Normales	97	30.6	63	34	38.9 ± 9.7
1. Absorbtiva normofosfatémica	69	21.8	34	35	38.1 ± 10.0
hipofosfatémica	4	1.3	3	1	37.5 ± 13.6
2. Renal normofosfatémica	86	27.1	52	34	37.6 ± 11.7
hipofosfatémica	24	7.6	10	14	39.3 ± 10.9
Hiperparatiroidismo primario	37	11.7	9	28	42.1 ± 12.4
Totales	317	100	171	146	39.7 ± 11.5

n = número de paciente, M = sexo masculino, F = sexo femenino.
La edad se expresa en años ± una desviación estándar

Resultados

Se identificaron seis grupos de pacientes. El primero estuvo formado por 97 sujetos (30.6%), 63 de ellos varones, cuya edad promedio fue de 38.9 años, sin trastorno en el metabolismo del calcio. En éstos la calciuria en

ayunas fue de 0.060 ± 0.021 mgCa/100 ml DCr, y la calciuria post-carga de 0.135 ± 0.021 ; la calcemia fue de 9.07 ± 0.43 mg/dL y el TmP04/DCr 3.46 ± 0.62 mg/dL (Figura 1). Al segundo grupo pertenecieron 69 pacientes (34 varones) con calciuria en ayunas normal, hipercalciuria después de la carga bucal con calcio, TmP04/DCr y calcemia normales; estos pacientes fueron 69, 34 hombres y 35 mujeres; la edad promedio fue de 38.1 años. La calciuria en ayunas fue 0.079 ± 0.023 mgCa/100 mL DCr; la calciuria post-carga de calcio 0.271 ± 0.072 , TmP04/DCr 3.45 ± 0.51 y calcemia $9.24 \pm$ mg/dL (Figura 2). El tercer grupo estuvo constituido por cuatro pacientes (3 varones) con calciuria en ayunas normal, hipercalciuria después de la carga bucal con calcio, calcemia normal y TmP04/DCr disminuido; la edad promedio fue de 37.5 años. La calciuria en ayunas fue 0.080 ± 0.023 mgCa/100 mL DCr; calciuria post-carga de calcio 0.267 ± 0.073 , calcemia 9.0 ± 0.29 mg/dL, y TmP04/DCr 2.25 ± 0.24 mg/dL (Figura 3). Al cuarto y quinto grupo correspondieron los pacientes con hipercalciuria por pérdida renal de calcio, que se manifiesta por hipercalciuria en ayunas y normocalcemia. En el cuarto grupo, el TmP04/DCr fue normal y los hallazgos fueron los siguientes: calciuria en ayunas 0.154 ± 0.050 mgCa/100 mL DCr, calciuria post-carga de calcio 0.299 ± 0.095 , calcemia 9.29 ± 0.47 mg/dL y TmP04/DCr 3.42 ± 0.61 mg/dL (Figura 4.) El quinto grupo mostró además TmP04/DCr disminuido; la calciuria en ayunas fue 0.161 ± 0.050 , calciuria post-carga de calcio 0.327 ± 0.135 , calcemia 9.35 ± 0.47 mg/dL y TmP04/DCr 2.18 ± 0.72 mg/dL (Figura 5). El último grupo lo constituyeron sujetos con hiperparatiroidismo primario, que fueron en total 27 pacientes (11.7%) y mostraron hipercalciuria en ayunas de 0.226 ± 0.070 , hipercalciuria post-carga de calcio 0.349 ± 0.126 , calcemia 11.39 ± 0.72 mg/dL, TmP04/DCr 1.75 ± 0.40 mg/dL (Figura 6).

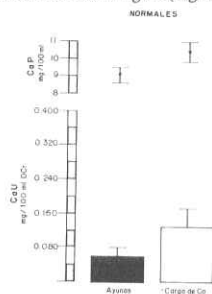


Fig. 1. Normales

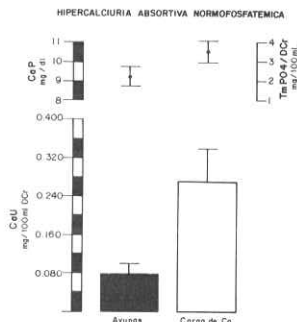


Fig. 2. Hipercalciuria absorptiva normofosfatémica

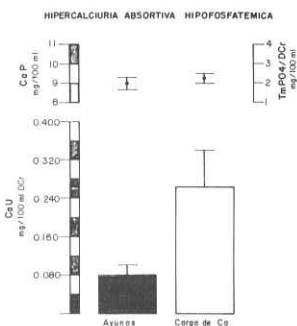


Fig. 3. Hipercalciuria absorptiva hipofosfatémica

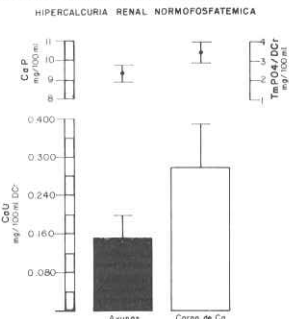


Fig. 4. Hipercalciuria renal normofosfatémica

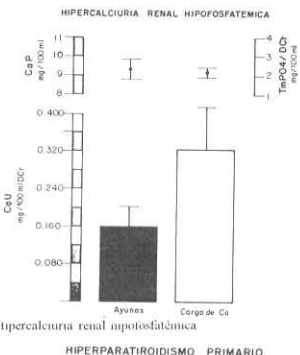


Fig. 5. Hipercalcemia renal hipofosfémica

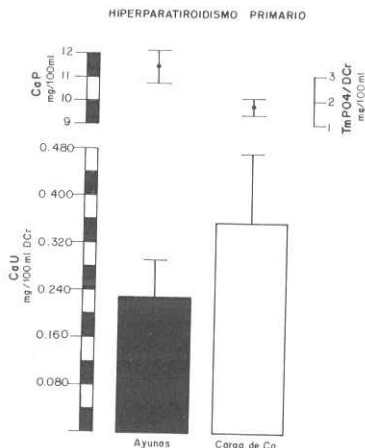


Fig. 6. Hipercalcemia renal hipofosfémica

Discusión

Mediante la prueba de carga de calcio, por vía bucal descrita en este trabajo, es posible identificar a los sujetos con litiasis renal secundaria a trastornos en el metabolismo del calcio, que en esta serie correspondieron a 69.4 por ciento, a saber: 57 por ciento con hipercalcemia idiopática, y 11.7 por ciento con hipercalcemia renal hipofosfémica. Los resultados concuerdan con lo informado en la literatura mundial, en relación con la hipercalcemia idiopática, la causa más

frecuente de litiasis renal y corroboran que ésta no representa un padecimiento en sí, sino un síndrome debido a varios trastornos metabólicos,¹¹ de los cuales los más aceptados son: aumento en la absorción intestinal pasiva de calcio,¹² incremento idiopático en la síntesis de 1.25 dihidroxivitamina D,¹³ disminución de la reabsorción tubular renal de fosfatos con incremento secundario en la producción de 1.25 dihidroxivitamina D,¹⁴ y reducción de la reabsorción tubular renal de calcio y aumento secundario en la secreción paratohormonal (PTH).¹⁵ Aparentemente, identificar la causa de la hipercalcemia, permite ofrecer al paciente un tratamiento específico.¹⁶ Desafortunadamente, no es práctico cuantificar todas las sustancias que pudieran estar alteradas en un tipo especial de hipercalcemia, por ejemplo PTH, 1.25 dihidroxivitamina D y calcitonina. Tampoco es conveniente, desde el punto de vista clínico, efectuar pruebas especiales, como sería medir la absorción intestinal de calcio isotópico.

Nuestro grupo adaptó la prueba oral con calcio para obtener en forma rápida y sencilla orientación acerca de la existencia de trastornos en el metabolismo del calcio y, en caso de existir, diferenciar los distintos tipos de hipercalcemia y el hipercalcemia renal hipofosfémica.

De acuerdo con los resultados obtenidos se dividieron los pacientes con hipercalcemia en dos grupos: el primero correspondiente a los pacientes que mostraban normocalcemia en ayunas e incremento subsecuente de la misma después de la administración de calcio por vía bucal. En éstos, se supone que la hipercalcemia es debida al aumento de la absorción intestinal de calcio. A la vez este grupo comprendió dos subgrupos, de acuerdo con el TmPO4/DCr: el primero incluyó a aquellos en quienes este indicador fue normal, y por lo tanto, existió incremento en la absorción pasiva de calcio; el segundo subgrupo correspondió a aquellos pacientes con esta razón disminuida, por decremento en la reabsorción tubular de fosfatos, hipofosfemia y aumento en la producción de 1.25 dihidroxivitamina D, es decir, de la absorción activa de calcio, inhibición de la secreción de PTH y reducción en la reabsorción tubular renal de aquel ión.

El segundo grupo correspondió a pacientes con hipercalcemia, tanto en ayunas como después de la ingestión de 1 g de calcio. A este tipo de pacientes se les ha identificado en la literatura como "renales" o "resortivos".^{3,4,11} En el presente estudio se decidió clasificarlos también en dos subgrupos, de acuerdo con el TmPO4/DCr. Quienes exhibían normalidad de este índice, podrían corresponder a incremento idiopático de la síntesis de 1.25 dihidroxivitamina D.¹³ Los pacientes con TmPO4/DCr reducido corresponden a aquellos con defecto

tubular renal para reabsorber calcio, y en consecuencia disminución de sus concentraciones extracelulares, incremento de la secreción de PTH, aumento de la resorción ósea y decremento de la reabsorción tubular renal de fosfatos.

Se diagnosticó hiperparatiroidismo primario en 37 pacientes, los cuales correspondieron a 11.7 por ciento del total de pacientes estudiados. Esta frecuencia es aproximadamente el doble de lo informado en la literatura. Probablemente esto sea debido a que, por lo general, el urólogo envía al paciente para estudio metabólico solamente cuando tiene fundamentos clínicos o de laboratorio sugestivos de este padecimiento. Estos pacientes fueron sometidos a exploración del cuello y el diagnóstico se confirmó en todos, tanto por estudio histológico como por la ulterior normalización de los trastornos bioquímicos detectados prequirúrgicamente.

Es importante señalar que el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se fundamentó exclusivamente en la prueba oral con calcio, y que no fue necesario efectuar pruebas de radioinmunoanálisis como PTH o AMPc nefrónico, las cuales, además de ser costosas, no son lo suficientemente sensibles para permitir efectuar el diagnóstico en forma tan precisa como la señalada en este trabajo.^{17,18}

La clasificación de los diferentes tipos de hipercalcemia nos ha permitido brindar un tratamiento específico, de acuerdo con el posible mecanismo fisiopatológico. Los pacientes con normocalcemia en ayunas, hipercalcemia post-carga de calcio y TmP04/DCr normal, inicialmente deben ser tratados con dieta baja en calcio, mientras que, aquellos con TmP04/DCr disminuidos, requieren además sales de fosfato. En los pacientes con hipercalcemia en ayunas, el tratamiento de elección se realiza con tiazidas, solas cuando el TmP04/DCr es normal, o asociadas a fosfatos cuando el TmP04/DCr es bajo. En este último subgrupo es necesario efectuar un seguimiento estricto, ya que algunos de estos pacientes pueden desarrollar hiperparatiroidismo primario.¹⁹

Referencias

1. Coe FL. Prevention of kidney stones. *Am J Med* 1981;71:514
2. Churchill DN. Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis. *Electrol Metab* 1987;13:294-304

3. Pak CYC. Kidney stones: pathogenesis, diagnosis and therapy. En: Avioli L, Krane S (eds). *Metabolic bone disease*. Philadelphia: Saunders, 1990:823-849
4. Resnick MI, Pak CYC. Is the metabolic work-up of urolithiasis necessary? *J Urol* 1987;137:960-961
5. Pak CYC, Caplan RA, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcemia. *N Engl J Med* 1975;292:497-500
6. Pak CYC, Britton F, Peterson R y col. Ambulatory evaluation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980;69:19-30
7. Pak CYC, Fetter C, Townsend J y col. Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Comparison of results with those of inpatient evaluation. *Am J Med* 1978;64:979-87
8. Pak CYC. Citrate and renal calculi. *Min Electrol Metab* 1987;13:257-266
9. Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomenclature for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975;2:309-310
10. Broadus AE, Rasmussen H. Clinical evaluation of parathyroid function. *Am J Med* 1981;70:475-476
11. Bordier R, Ryckewart A, Gueris J y col. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalcemia. *Am J Med* 1977;63:398-409
12. Branan PG, Morawski S, Pak CYC y col. Selective jejunal hyperabsorptive hypercalcemia. *Am J Med* 1979;66:425-428
13. Broadus AE, Erickson SB, Gertner JM y col. An experimental human model of 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:202-206
14. Broadus AE, Insogna KL, Lang LE y col. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:161-169
15. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence of secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalcemia. *J Clin Invest* 1974;52:134-142
16. Pak CYC, Peters P, Hurt G y col. Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am J Med* 1981;71:615-622
17. Silverman R, Yalow RS. Heterogeneity of parathyroid hormone: clinical and physiologic implications. *J Clin Invest* 1973;52:1958-1971
18. Broadus AE, Mahaffey JE, Bartter FC, Neer PM. Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. *J Clin Invest* 1977;60:771-783
19. Holabé A, Sutton R. Primary hyperparathyroidism and idiopathic hypercalcemia. *Min Electrol Metab* 1987;13:235-241



PAN AMERICAN HEALTH
AND
EDUCATION FOUNDATION

325 TWENTY-THIRD STREET, N.W. • WASHINGTON, D.C. 20037 • TEL: 202-661-3418 • FAX: 202-661-8878

ANUNCIO

PREMIO 1994 EN HONOR DE FRED L. SOPER (1893-1976) PARA TRABAJOS PUBLICADOS EN EL CAMPO DE LA SALUD INTERAMERICANA

Por la presente se anuncia el Premio 1994 en honor de Fred L. Soper, Director que fue de la Organización Panamericana de la Salud (Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud) de 1947 a 1959, y se solicita la presentación a concurso de candidaturas.

Además de los servicios prestados en la OMS/OPS, el Dr. Soper desempeñó un importante papel en la lucha contra la fiebre amarilla y otras enfermedades infecciosas en el Brasil, como parte de su trabajo con la Fundación Rockefeller en los años treinta y cuarenta, así como en la lucha contra el tifo en el África septentrional e Italia durante la segunda guerra mundial. El Dr. Soper fue una de las figuras más destacadas del siglo en el campo de la salud interamericana.

Este premio se concede cada año al autor o autores de una contribución científica original que aporta nueva información o nuevas ideas sobre el amplio campo de la salud pública, con especial hincapié en América Latina y el Caribe. Este trabajo podrá tratarse de un informe basado en el análisis de nuevos datos, obtenidos mediante estudios experimentales o de observación, o bien un análisis novedoso de datos que ya existen. Se concede prioridad a los estudios que abarcan más de una disciplina y a los trabajos relacionados con las enfermedades infecciosas, uno de los principales campos de interés del Dr. Soper durante toda su vida.

Solo pueden acceder a concurso los trabajos ya publicados en revistas científicas de América Latina que figuran en el *Index Medicus* o en las revistas oficiales de la Organización Panamericana de la Salud. Además, este premio solo se concede a contribuciones de autores cuya principal vinculación es a instituciones docentes, de investigación o de servicio ubicadas en países de América Latina y el Caribe (incluidos los Centros de la Organización Panamericana de la Salud).

El Fondo del Premio es administrado por la Fundación Panamericana de la Salud y Educación, la cual recibe contribuciones voluntarias asignadas con este fin y las deposita en un fondo aparte. El premio consiste en un diploma y un monto de US\$400 dólares. Un Comité del Premio, integrado por representantes nombrados por la OPS y la PAHEF, designa al ganador o ganadores del premio; la selección final la realiza el Directorio de PAHEF.

Pueden concursar al Premio Fred L. Soper trabajos presentados por sus autores o en nombre de ellos. A efectos del Premio 1994, solo podrán concursar trabajos publicados durante el año 1993; todos los trabajos presentados a concurso tienen que haberse recibido a más tardar el 31 de marzo de 1994 en la siguiente dirección:

Secretario Ejecutivo
PAHEF
525 23rd Street N.W.
Washington, DC 20037, EUA