

**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN LA UROLITIASIS**

**ESTEBAN PÉREZ ALONSO**

Las Palmas de Gran Canaria, Julio de 1994

51/1993-94  
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA  
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el Doctorando las objeciones formuladas por los señores jueces del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de APTO CUM LAUDE  
Las Palmas de G. C., a 17 de Septiembre 1.994.  
El Presidente: Dr. D. Isidoro del Río Lozano,

El Secretario: Dr. D. Francisco Ortega Santana,

El Vocal: Dr. D. Pedro de Pablos Velasco,

El Vocal: Dr. D. Arturo Soriano Benítez de Lugo,

El Vocal: Dr. D. Alejandro Font de Mora Turón,

El Doctorando: D. Esteban Pérez Alonso,

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

PROGRAMA DE PATOLOGIA GENERAL

TITULO DE LA TESIS

**METABOLISMO MINERAL OSEO EN LA  
UROLITIASIS**

Tesis Doctoral presentada por D. Esteban Pérez Alonso

Dirigida por el Dr. Manuel Sosa Henríquez

Las Palmas de Gran Canaria a 1 de Julio de 1994

El Director

(firma)

El Doctorando

(firma)

**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN  
CANARIA**



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**\* \* \* \* \***

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS**

**UNIDAD DOCENTE DE PATOLOGIA GENERAL**

***METABOLISMO MINERAL OSEO EN LA UROLITIASIS***

Memoria que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía  
ESTEBAN PEREZ ALONSO, para optar al grado de Doctor.

Las Palmas, Septiembre de 1994

**\* \* \* \* \***

D. MANUEL SOSA HENRIQUEZ, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA GENERAL, DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

**C E R T I F I C A:**

Que D. **Esteban Pérez Alonso**, ha realizado bajo mi dirección, el trabajo "*Metabolismo mineral óseo en la urolitiasis*", para ser presentado como Tesis Doctoral.

El estudio ha sido realizado íntegramente por el autor, estando conforme con los resultados obtenidos. Por lo que estimo que puede ser defendido ante el oportuno Tribunal designado al efecto.

Y para que así conste, donde proceda, expido y firmo el presente, en Las Palmas de G.C., a 4 de Julio de 1994.

**A MIS PADRES**  
**A LOLINA, TEBI Y MALI**

## *AGRADECIMIENTOS*

La culminación de cualquier obra, sea artística o científica, conlleva la participación de un sinnúmero de circunstancias y de personas, que enumerarlas sería imposible por la limitación de espacio, limitándome a los que de forma directa se implicaron en la realización de éste trabajo.

En primer lugar y de forma muy especial a D. Manuel Sosa Henríquez, director de ésta Tesis. Durante la travesía ha sabido darme ánimo e ilusión en aquellos momentos que flaquearon, demostrándome una dedicación docente e investigadora absoluta y ofreciéndome por encima de todo, su amistad, de la cual me honra.

Al Profesor D. Pedro Betancor León por su asesoramiento y buen consejo.

A Dolores García Prado, mi esposa, por su constancia y su contagiosa ilusión, sin su colaboración directa no se hubiera realizado éste trabajo

Mi afectuoso agradecimiento a D. Diego Hernández, artífice del diseño de los gráficas, y de que aprendiera el manejo de muchos programas informáticos.

Al personal de Archivo y Biblioteca del Hospital Insular, sin cuya colaboración, más allá de lo que le dictan las normas laborales, hubiera sido difícil la realización del mismo.

A D. José Sarmiento Santana, por su ayuda en la obtención de la masa ósea y en la búsqueda bibliográfica.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Insular de Gran Canaria, en especial a D. José Ramón Santana y a D. Esteban Sosa por el estímulo y ánimo que he recibido

A todos ellos MUCHAS GRACIAS

## INDICE

Agradecimientos.....	I
Indice general.....	II
Indice de Abreviaturas.....	IV
Indice de Tablas.....	VI
Indice de Figuras.....	XI

### 1.- INTRODUCCION

1.1.- DEFINICION.....	1
1.2.- RECUERDO HISTORICO .....	1
1.3.- EPIDEMIOLOGIA .....	3
1.3.1.- INCIDENCIA. PREVALENCIA .....	3
1.3.2.- FACTORES DETERMINANTES .....	3
1.3.3.- FACTORES CONDICIONANTES .....	5
1.4.- TIPOS DE LITIASIS .....	8
1.5.- LITOGENESIS .....	12
1.5.1.- FASES DE LA LITOGENESIS .....	14
1.6.- TRASTORNOS METABOLICOS EN LA UROLITIASIS ...	21
1.6.1.- HIPERCALCIURIA .....	23
1.6.2.- HIPOCITRATURIA .....	33
1.6.3.- HIPERURICOSURIA .....	33
1.6.4.- HIPEROXALURIA .....	35
1.6.5.- CISTINURIA .....	38
1.8.- TRATAMIENTO DE LA UROLITIASIS .....	39
1.8.1.- TRATAMIENTO URGENTE .....	39
1.8.2.- TRATAMIENTO DEFINITIVO .....	40
1.8.2.1.- EXPULSIVO .....	40
1.8.2.2.- PREVENTIVO .....	41

**INDICE**

<b>2.- HIPOTESIS DE TRABAJO</b> .....	44
<b>3.- PROPOSITOS</b> .....	46
<b>4.- MATERIAL Y METODOS</b>	
4.1.- PACIENTES. PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	48
4.2.- ESTUDIO METABOLICO BASAL .....	49
4.3.- CRITERIOS DIAGNOSTICOS .....	58
4.4.- SEGUIMIENTO .....	66
4.5.- MODELO ESTADISTICO .....	66
<b>5.- RESULTADOS</b> .....	68
<b>6.- DISCUSION</b> .....	100
<b>7.- CONCLUSIONES</b> .....	124
<b>8.- BIBLIOGRAFIA</b> .....	127
<b>9.- ANEXOS</b> .....	147

*INDICE DE ABREVIATURAS*

HCI:	Hipercalciuria idiopática
PTH:	Parathormona
GLA:	Osteocalcina
CT:	Calcitonina
SEA:	Sociedad Española de Arteriosclerosis
IQ:	Indice de Quetelet
QDR:	Densitometría ósea
VSG:	Velocidad de Sedimentación Globular
HDL:	Lipoproteínas de Alta Densidad
LDL:	Lipoproteínas de Baja Densidad
VLDL:	Lipoproteínas de muy Baja Densidad
GOT:	Transaminasa Glutámico-oxalacética
GPT:	Transaminasa Glutámico-pirúvica
GGT:	Gammaglutamil-transpeptidasa
FA:	Fosfatasa alcalina
FATR:	Fosfatasa ácida tartrato resistente
OHP:	Hidroxi prolina
CIP/CICr:	Aclaramiento de fosfato con respecto a Creatinina
IEP:	Indice de excreción de Fosfato
RTP:	Reabsorción tubular de fosfato

<b>TmPO<sub>4</sub>/GFR:</b>	<b>Transporte máximo tubular de fosfato en relación a la filtración glomerular</b>
<b>P/Cr:</b>	<b>Fosfaturia con respecto a creatinina en orina</b>
<b>NCEP:</b>	<b>National Cholesterol Education Program</b>
<b>AMPc:</b>	<b>Adeninmonofosfato ciclico</b>
<b>GH:</b>	<b>Hormona de crecimiento</b>
<b>SPSS:</b>	<b>Statistical Package for the Social Science</b>
<b>TGD:</b>	<b>Triglicéridos</b>
<b>ICSH:</b>	<b>Comisión Internacional de Estandarización en Hematología</b>

*INDICE DE TABLAS*

	Página	
Tabla 1	68	Proporción de sexos.
Tabla 2	68	Edad de los pacientes.
Tabla 3	70	Distribución por edad.
Tabla 4	70	Distribución por edad y sexo.
Tabla 5	70	Antecedentes familiares.
Tabla 6	72	Parámetros antropométricos con respecto a una población sana.
Tabla 7	72	Parámetros de remodelamiento óseo en los varones con Urolitiasis, con respecto a una población sana del mismo sexo.
Tabla 8	73	Parámetros bioquímicos urinarios en los varones, con respecto a los varones de una población sana.
Tabla 9	73	Manejo renal del fosfato en los varones sanos y con urolitiasis.
Tabla 10	75	Bioquímica sérica en los varones sanos y con urolitiasis.
Tabla 11	75	Lípidos plasmáticos en los varones sanos y con urolitiasis.
Tabla 12	76	Medias densitométricas en los varones sanos y con urolitiasis.

	Página	
Tabla 13	76	Valores hormonales en los varones sanos y con urolitiasis.
Tabla 14	77	Parámetros antropométricos en las mujeres con urolitiasis y en las afectas de urolitiasis.
Tabla 15	77	Parámetros de remodelamiento óseo en las mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 16	78	Parámetros bioquímicos urinarios en la mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 17	78	Manejo renal del fosfato en las mujeres con urolitiasis y en las sanas.
Tabla 18	79	Bioquímica sérica en mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 19	79	Lípidos plasmáticos en las mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 20	81	Lípidos plasmáticos según menopausia
Tabla 21	81	Medias densitométricas en mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 22	81	Valores hormonales en las mujeres sanas y con urolitiasis.
Tabla 23	83	Parámetros antropométricos entre varones y mujeres de la población afecta de urolitiasis.

	Página	
Tabla 24	83	Parámetros de remodelamiento óseo con respecto al sexo en los pacientes con urolitiasis.
Tabla 25	84	Bioquímica urinaria con respecto al sexo en los pacientes afectos de urolitiasis.
Tabla 26	84	Manejo renal del fosfato en los pacientes con urolitiasis con respecto al sexo.
Tabla 27	85	Bioquímica sérica en los pacientes con urolitiasis en relación al sexo.
Tabla 28	85	Lípidos plasmáticos en la urolitiasis con respecto al sexo.
Tabla 29	86	Medias densitométricas en la población afecta de urolitiasis con respecto al sexo.
Tabla 30	86	Valores hormonales en la población con urolitiasis en relación al sexo.
Tabla 31	87	Prueba de sobrecarga de calcio. Prueba de Pak.
Tabla 32	87	Parámetros de remodelamiento óseo, según el tipo de hipercalciuria.
Tabla 33	89	Parámetros bioquímicos urinarios según el tipo de hipercalciuria.
Tabla 34	89	Manejo renal del fosfato según el tipo de hipercalciuria.

	Página	
Tabla 35	90	Parámetros bioquímicos séricos según el tipo de hipercalcemia.
Tabla 36	90	Medias densitométricas según el tipo de hipercalcemia.
Tabla 37	91	Parámetros hormonales según el tipo de hipercalcemia.
Tabla 38	91	Lípidos plasmáticos según el tipo de hipercalcemia.
Tabla 39	92	Parámetros de remodelamiento óseo en la primera visita y la primera revisión.
Tabla 40	92	Parámetros bioquímicos urinarios en la primera visita y la primera revisión.
Tabla 41	93	Manejo renal del fosfato en la primera visita y la primera revisión.
Tabla 42	93	Lípidos plasmáticos en la primera visita y la primera revisión.
Tabla 43	94	Medias densitométricas en la primera visita y la primera revisión.
Tabla 44	94	Valores hormonales en la primera visita y en la primera revisión.
Tabla 45	95	Valor de la Parathormona en la hipercalcemia de tipo renal en la primera visita y en la primera revisión.
Tabla 46	95	Valor de la Parathormona en la hipercalcemia de tipo hiperparatiroidiano en la primera visita y en la primera revisión.

	Página	
Tabla 47	95	Estudio comparativo de parámetros urinarios en los pacientes varones afectos de hipercalciuria renal a los seis meses de tratamiento.
Tabla 48	96	Parámetros urinarios en los varones afectos de hipercalciuria idiopática tipo absortiva en la 1º visita y a los seis meses de tratamiento.
Tabla 49	96	Relación familiar entre los pacientes afectos de urolitiasis y de hipercalciuria.
Tabla 50	100	Estudio comparativo de Pietschmann et al. y nuestro trabajo.

*INDICE DE FIGURAS*

	Página	
Figura 1	18	Mecanismo de interacción de la mucoproteína y el fosfato cálcico.
Figura 2	22	Nucleación debida a la concentración salina.
Figura 3	24	Causas de hipercalciuria secundaria.
Figura 4	29	Tipos de hipercalciuria.
Figura 5	33	Causas de hipocitraturia.
Figura 6	35	Solubilidad del ácido úrico.
Figura 7	49	Estudio metabólico.
Figura 8	52	Parámetros analíticos determinados.
Figura 9	53	Manejo renal del fosfato.
Figura 10	62	Densitometría fémur.
Figura 11	63	Densitometría columna lumbar.
Figura 12	64	Valores densitométricos en fémur.
Figura 13	65	Valores densitométricos en columna lumbar.
Figura 14	69	Distribución por edad y sexo.

	Página	
Figura 15	71	Antecedentes patológicos
Figura 16	74	Valores de la calciuria, entre sujetos sanos y afectados de urolitiasis.
Figura 17	80	Lípidos plasmáticos en mujeres sanas y en las afectas de urolitiasis.
Figura 18	82	Densitometría lumbar en mujeres sanas y en las afectas de urolitiasis.
Figura 19	87	Alteraciones metabólicas.
Figura 20	97	Tipos de cálculos.
Figura 21	98	Tratamiento realizado.
Figura 22	99	Relación de la PTH con la edad de los pacientes afectados de urolitiasis.

# INTRODUCCION

# INTRODUCCION

## **Definición.-**

Denominamos Urolitiasis a la afección consistente en la aparición de cálculos en el sistema excretor urinario. También ha venido en denominarse Nefrolitiasis o cálculos renales.

Es uno de los padecimientos más comunes del sistema urinario, afectando aproximadamente a una de cada mil personas de la población mundial occidental.

## **Recuerdo histórico**

En la antigüedad, el ser humano indudablemente padecía de cálculos urinarios del mismo modo que los padece ahora. Riches (1) menciona un cálculo que fue hallado en la pelvis de un esqueleto egipcio con una antigüedad estimada en 7.000 años. Tal vez a causa de la admonición de Hipócrates: " No practicaré incisiones, ni siquiera en los casos de cálculos, sino que dejaré esos procedimientos para los especialistas ", el tratamiento fue dejado en manos de diversos litotomistas.

En los siglos XVII y XVIII hubo un gran desarrollo de la litotomía (2), con la aparición de numeroso instrumental para la extracción de los cálculos, pero fue en 1873 Thompson (3), quien introdujo la terapéutica médica para la disolución de la litiasis y debe también recordarse que los naturópatas habían tratado

infructuosamente durante siglos a la "enfermedad de la piedra". Galeno, por ejemplo trataba la urolitiasis con vino y miel, perejil y semillas de alcaravea y Howship recomendaba la administración de álcalis o ácidos para prevenir los cálculos (4).

En la medida que los europeos emigraron a América llevaron consigo la tendencia a desarrollar cálculos vesicales (5). Algunos autores, han utilizado esta reconocida capacidad de transferencia de la urolitiasis europea al Nuevo Mundo para cuestionar la teoría de que la distribución geográfica de los cálculos urinarios sea un fenómeno importante. (6)

No hay duda de que los cálculos urinarios formaban parte endémica de la vida humana antes del siglo XX. Observándose, históricamente, una modificación en la localización preferente de la litiasis, trasladándose de la vejiga hacia el tracto urinario superior, lo cual se ha relacionado tanto con el desarrollo industrial de una región dada, como con la existencia de una dieta más abundante (7).

A principios del siglo XX se comenzó a advertir un aumento de la incidencia de cálculos renales y ureterales y una disminución de la frecuencia de cálculos vesicales en Europa, Gran Bretaña y América del Norte. Este cambio pareció acompañar la revolución industrial.

## EPIDEMIOLOGIA:

### **Incidencia. Prevalencia.-**

Existe grandes variaciones entre los distintos autores originada por el grado de selección de la población litiásica. Los resultados no serán los mismos si los pacientes han de acudir a una unidad metabólica, con selecciones previas, que si son atendidos en una consulta general o urológica.

La mayor incidencia registrada es de 3,2 casos por 100.000 habitantes y año en los varones y un 2,1 casos por 100.000 habitantes y año en las mujeres en California (8) y Alemania (9), con una prevalencia de 21 casos por 100.000 habitantes. En España la enfermedad litiásica afecta a un 4.1% de la población (10), siendo menor en la población gitana (11).

Es importante reseñar que la litiasis se halla asociada con ondas o períodos generales de mas o menos frecuencia (12,13). Posiblemente éstas ondas o períodos generales se encuentran relacionadas con los hábitos alimenticios y las fases de mayor o menor crecimiento económico que influyen en los hábitos sociales.

### **Factores determinantes.-**

#### **a.- Edad y sexo**

La afectación de los varones es dos a cinco veces (14,15) mayor que la de las mujeres. En otras series la incidencia es del 64% en varones (16). Sin embargo el tipo de cálculo producido constituye un factor importante en la

precisión del sexo afectado. Así que solo el 21.8% de los varones eran portadores de cálculos de fosfocarbonato, cuando los cálculos eran de oxalato cálcico dihidratado, ésta misma frecuencia aumentaba al 88% .

De nuevo la forma de seleccionar a la población ha de influir en la obtención de las estadísticas.

Varios autores han comentado la tendencia aparentemente similar a la litiasis urinaria en los niños de ambos sexos (17), ésta observación, junto con publicaciones (18,19), que indican que niveles aumentados de testosterona en el suero provocaron un aumento de la producción endógena de oxalato por el hígado, condujeron a Finlayson (20) a sostener que la presencia de niveles séricos reducidos de testosterona podría contribuir a proteger a las mujeres y a los niños contra la formación de cálculos de oxalato. También se ha demostrado un incremento de la concentración de citrato en la orina de las mujeres, lo cual podría ser un factor protector en la mujer de la urolitiasis cálcica (21).

#### **b.- Herencia**

La presencia de una historia familiar es un hallazgo usual en la urolitiasis(22), unos autores señalan ésta en un 49.2% (23), mientras que otros observan que los varones miembros de familias de enfermos con litiasis hipercalcémica eran afectados con mayor frecuencia que los del sexo femenino (24). Es importante no confundir la herencia con la frecuencia familiar de litiasis que suele ser favorecida por factores de riesgo. La herencia como tal parece desempeñar un papel importante en la litiasis úrica, xantínica, cistínica y algunos casos de litiasis

cálcica secundaria a Acidosis tubular renal o hipercalciuria familiar hereditaria (25,26,27), mientras que en los restantes tipos de urolitiasis intervendría la frecuencia familiar.

La patología subyacente en urolitiasis en algunos casos consiste en enfermedades con factores genéticos probados como la cistinuria (28), enfermedad que solo se expresa cuando existe dos genes recesivos para la cistinuria, siendo una enfermedad homocigota recesiva (29); o la Oxaluria maligna o primaria (30).

#### **Factores condicionantes:**

##### **a.- Situación geográfica**

Afecta de una forma directa a través del clima y del tipo de alimentación. En los climas calurosos la mayor sudoración y por consiguiente la menor diuresis condicionan la aparición de urolitiasis (31), ya que al descenso de la diuresis se une una mayor síntesis de metabolitos de la vitamina D (32), que actúan favoreciendo la absorción de calcio a nivel intestinal. La litiasis urinaria es frecuente en los Estados Unidos, Europa central y países Mediterráneos, además de Pakistán, India, China, y Norte de Australia. Se consideran zonas de baja frecuencia Centroamérica, la mayor parte de Africa y las zonas de Australia pobladas por aborígenes (33).

Los cálculos registrados en el Reino Unido y Sudán son similares y están compuestos principalmente por una combinación de oxalato y fosfato cálcico. En otras zonas del mundo la mayoría de los cálculos están constituidos por fosfato

amonico-magnésico. En áreas subdesarrolladas como Thailandia persiste una alta frecuencia de litiasis vesical infantil de urato amónico y oxalato cálcico (34), mientras que los cálculos del tracto urinario superior compuesto por ácido úrico, predominan en Checoslovaquia e Israel (35).

No obstante parece claro que los efectos de la geografía sobre la Urolitiasis se superponen a factores ambientales, alimenticios y socio-económicos.

#### **b.- Nivel de vida.**

En los países de mayor nivel socio-económico se observa no solo una mayor incidencia de litiasis urinaria (36), sino además que éstos cálculos son renales, o de vías altas, mientras que por el contrario la litiasis vesical aparece en países con menor renta per cápita. (37,38,39)

En éstos países de mayor nivel de vida las actividades profesionales son diferentes, existe un aumento del sedentarismo y del ocio (40), y además la dieta es diferente, con una ingestión calórica más elevada, junto con un cambio en el tipo de hábito alimenticio, que se caracteriza por un aumento de la ingestión proteica, salina e hidrocarbonada en forma de azúcares purificados y frutas, con una menor ingestión de alimentos con residuos no digeribles. (41)

Cuando la dieta es hiperproteica, se produce una mayor ingestión de metionina y purinas (42,43) y los aniones sulfato residuales del catabolismo de la metionina tienden, por un lado a acidificar la orina (44) y, por otro, a combinarse con el calcio (45). El sulfato cálcico va a impedir la reabsorción de calcio por el túbulo renal (46), determinando la presencia de hiper calciuria. También la

acidificación urinaria, el mayor nivel de vida y la dieta hiperproteica se hallan interrelacionados (47), ya que el descenso del pH urinario incrementa la excreción urinaria de calcio (48)

El mayor nivel de vida se halla también asociado con una ingestión mayor de alimentos "exóticos" con alto índice de contenido salino. Al ser el sodio un competidor del transporte de calcio en el túbulo proximal, acarrea un mayor peligro o riesgo de hipercalciuria (49). Las dietas horto-frutícolas adelgazantes, muy extendidas entre los individuos del mundo desarrollado, acarrearán una mayor ingestión de oxalato, que es uno de los factores de riesgo litogénico (50). La ingesta de azúcares purificados favorecen la absorción intestinal de calcio (51), además, los niveles elevados de insulinemia actúan favoreciendo la absorción de calcio por el intestino que no está mediatizada ni por la PTH ni por la 1-25 dihidroxicolecalciferol.

La presencia de litiasis, también está influenciada por la profesión, incrementándose su frecuencia en aquellas que están expuestas a altas temperaturas (52) y en los corredores de maratón (53)

**TIPOS DE LITIASIS:**

Los cálculos están formados por dos componentes básicos: una matriz, que generalmente es proteica y una parte cristalina. Según este componente los cálculos se pueden clasificar en:

- Cálculos
- Estruvita
- Purina y sus sales
- Cistina
- Otros ( Silicatos, medicamentos)

**Litiasis cálcica.-**

Constituye el tipo más frecuente de cálculos, constituyendo el 80 % de todos ellos. Estos se presentan según su composición en tres formas principales; cristales de oxalato cálcico, fosfato cálcico o una combinación de los dos (54).

La forma más frecuente es la de oxalato cálcico más fosfato cálcico, siendo predominante el primero. Estos cristales lo podemos encontrar en forma de monohidrato, también denominados whewellita, o dihidrato o Weddellita, poseyendo distintas estructuras laminares.

Los cristales de fosfato cálcico son generalmente, carbonato de apatita o hidroxiapatita, y ocasionalmente brushita, whitlocktita y fosfato octocálcico. La forma microscópica por su aspecto externo adopta 4 formas principales: Pequeños, en forma de piñón liso; Cerebroides; Coraliformes y Concreciones de consistencia mucosa (55).



Foto 1.- Cálculo de Oxalato cálcico



Foto 2.- Cálculo de Acido Urico

### **Cálculos de Estruvita.-**

La estruvita es un cristal de magnesio, ión amonio e ión fosfato, formando la denominada sal triple. Estos constituyen aproximadamente el 10-15 % de todos los cálculos renales (56), siendo de superficie lisa y de color blanquecino ocre, de constitución blanda, diseminándose fácilmente al tacto.

En condiciones normales la sal triple no se forma, pues la orina tiene un pH bajo, lo que facilita la captación de protones por parte del fosfato dibásico. Cuando el pH urinario se eleva éste aparece en grandes cantidades en la orina, pero por el contrario el ión amonio es muy escaso. La estruvita sólo se forma ante la proliferación en orina de bacterias que sintetizan ureasa, pues ésta enzima hidroliza la urea con la consiguiente formación de amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco capta entonces protones, y se convierte en el ión amonio. Dado que ésta reacción incrementa el pH urinario, la concentración de ión fosfato dibásico aumenta paralelamente a la de amonio, favoreciéndose así la precipitación de fosfato amónico magnésico.

Los gérmenes que presentan una alta actividad de formación de ureasa son: Proteus, en todas sus especies, Providencia, Klebsiella, Pseudomonas y Serratia, de éstos últimos sobre todo la especie marcenscens (57).

**Cálculos de Acido Úrico.-**

Suponen de un 5-10 % de todos los cálculos. Si bien la mayoría de ellos están formados por cristales de ácido úrico, un 20-25% se asocian a oxalato cálcico (58)

Cuando el ácido úrico tiene sus dos protones situados adecuadamente, es insoluble y cristaliza como sustancia pura y no como sal de ácido úrico con algún otro ión. La forma no disociada de ésta aparece sobresaturada en la orina de los varones normales.

Estos cálculos pueden alcanzar un tamaño muy grande, llegando a rellenar la pelvis renal. Suelen tener forma esférica, de color amarillo-anaranjado y al seccionarlos se observa que están formados por capas concéntricas del mismo color, con múltiples formaciones radicales que asemejan agujas.

**Cálculos de Cistina.-**

Representan entre el 1 y el 4% de todos los cálculos del tracto urinario. La mayoría de ellos están formados exclusivamente por cistina, pero también pueden ser mixtos, siendo en éste caso el componente más frecuente el fosfato cálcico.

Son de color amarillo sucio, de aspecto céreo y tamaño muy variable, llegando incluso a moldear la pelvis renal (59).

Este tipo de litiasis solo aparece cuando se elimina éste aminoácido por orina, lo cuál solamente ocurre como consecuencia de un trastorno hereditario por defecto en el transporte del mismo.

### **Otros tipos de Litiasis.-**

Ocurren algunos desórdenes infrecuentes del metabolismo y por la ingesta de fármacos como es el caso del Triamterene y de los aminoácidos asociados a antiácidos, y de Oxipurinol (60). Por último las litiasis inclasificables, como la Monetita y el sulfato cálcico.

### **LITOGENESIS.-**

En la patogenia de la litiasis urinaria se conjuga una serie de factores, en ocasiones aislados o en otras de forma conjunta, considerando unos factores favorecedores y unos factores etiológicos.

#### **1.- Factores favorecedores:**

##### **1.a.- Factores fisico-químicos**

La orina es una solución salina, que con respecto a la concentración de solutos que se eliminan por ella se puede clasificar en tres tipos: Infrasaturada, metaestable y sobresaturada, dependiendo de la solubilidad del soluto en cuestión, del pH, de la temperatura y de la fuerza iónica del medio.(61)

Cuando existe equilibrio entre la fase sólida y líquida de la solución se dice que se ha alcanzado la concentración de saturación. Una orina está infrasaturada cuando la concentración de una sustancia es inferior a la de saturación. La orina está sobresaturada cuando se supera la concentración de saturación. Las orinas metastables y sobresaturadas se incluyen en ésta situación.

En la orina infrasaturada es imposible la formación de cálculos. En la orina metaestable tampoco hay precipitación espontánea, y para inducirse se precisa de un núcleo preexistente. En la orina sobresaturada la precipitación es inexorable.

#### **1.b.-Inhibidores y facilitadores de la precipitación cristalina**

Los inhibidores actúan evitando la litogénesis en las orinas metastasables al reducir la formación, agregación y crecimiento de los cristales constitutivos de los cálculos urinarios.

Como inhibidores de los oxalatos se han descrito un conjunto de mucopolisacáridos, mientras que los inhibidores de los fosfatos son más numerosos, entre ellos se incluyen el magnesio, pirofosfatos, difosfonatos, cítricos y algunos fosfolípidos. Finalmente como sustancias facilitadoras se han postulado detritus celulares, materia orgánica y el urato monosódico (62).

#### **1.c.- Alteraciones anatómicas de la vía excretora urinaria**

Estas pueden ser congénitas y adquiridas y en determinadas circunstancias pueden condicionar un estasis urinario y la consiguiente infección, que sería el inicio de los cálculos de estruvita (63).

### **2.- Factores Etiológicos**

Los agentes etiológicos de la litiasis urinaria actúan fundamentalmente aumentando la concentración de solutos o alterando el equilibrio metaestable.

Los factores que aumentan la concentración de solutos son fundamentalmente las alteraciones metabólicas que dan origen a la eliminación por el riñón de cantidades de solutos superiores a los normales y la disminución del solvente acuoso.

### **FASES DE LA LITOGENESIS.-**

La formación de un cálculo comienza por una zona de nucleación, seguida por otra de crecimiento. La zona de nucleación en el caso del oxalato cálcico monohidratado es fosfato cálcico (64). El crecimiento continua hasta que se alcanza el tamaño de un grano de arroz. Entonces parece como si existiera un desequilibrio entre las fuerzas que inducen el crecimiento y las que lo limitan.

El cálculo se desprende de su lugar de nucleación y crecimiento y se elimina como tal o comienza una nueva fase de nucleación y de crecimiento, en un lugar distinto de su primitivo asentamiento.

Esta descripción se puede suplementar con otra de cálculos mixtos de oxalato cálcico mono y dihidratado. En este caso el núcleo está formado por oxalato cálcico monohidratado y la corteza por oxalato cálcico dihidratado.

A medida que envejecen los cálculos de oxalato cálcico dihidratado, se van transformando en monohidratado, o sea, pierden agua.

Por tanto en todo proceso de formación calculosa hemos de distinguir tres fases:

- a.- Nucleación
- b.- Crecimiento
- c.- Deshidratación

## **INHIBIDORES Y ACTIVADORES DE LA LITOGENESIS.-**

La mayoría de las veces la nucleación se haya constituida por un agente distinto del componente mineral precipitante, o sea heterogéneo, que actúa de catalizador de la precipitación.

Junto a éstos factores favorecedores de la nucleación-agregación, existen otra serie de fuerzas que tienden a paralizar el proceso litogénico o a inhibirlo, total o parcialmente. El analisis de toda ésta serie de componentes permite hacer su división en tres componentes del proceso

- 1.- Constitución fundamental
- 2.- Promotores
- 3.- Inhibidores

### **1.- Constitución fundamental.-**

El constituyente fundamental es la concentración mineral que va a precipitar (65). La orina litogénica se halla sobresaturada en algunos momentos, y a veces, continuamente, respecto al oxalato cálcico, el fosfato amónico magnésico, el ácido úrico, el fosfato cálcico y la cistina. Existen situaciones extremas en las que se eliminan continuamente cantidades excesivas de oxalato, cistina o fosfato amónico magnésico, como ocurre en oxaluria maligna (66), cistinurias (67) e infecciones ureolíticas.

No obstante, lo habitual es que la concentración sobrepase el producto de formación en algunos momentos y sea sublímite el resto del tiempo.

## **2.- Promotores o Activadores.-**

Los promotores son componentes que tienen la capacidad de combinarse con el agente precipitante, catalizando su capacidad precipitante, a través de la formación de un complejo poco soluble con un tamaño que sobrepasa el límite de  $10^4$  cm.

El proceso puede ocurrir a nivel de la agregación (68), o a ambos niveles ( precipitación y agregación ), alternativa o simultáneamente.

Los agentes promotores se pueden dividir en:

- a.- Activadores de la nucleación
- b.- Activadores de la agregación
- c.- Activadores mixtos

### **2.a.-Activadores de la nucleación.-**

Los activadores puros de la nucleación se hallan constituidos por :

- a.- Mucoproteínas litogénicas urinarias (69)
- b.- Focos de necrosis local (Placa de Randall) (70)

Dentro de las mucoproteínas litogénicas urinarias se encuentran la Proteína A (69), la proteína promotora de la precipitación del oxalato (71), y la proteína supuestamente con un comportamiento similar al de la Glicoproteína de Tamm-Horsfall (72,73).

La mucoproteína A tiene un peso molecular de 40.000 daltons, con constante de sedimentación de 2,8 ( S20 W ) y un punto isoelectrico alrededor de 4,5. La cadena proteica se encuentra constituida por 18 aminoácidos diferentes entre los que falta la hidroxiprolina. Los constituyentes hidrocarbonados son galactosa, manosa, mentilpentosa, glucosamina y en menor cantidad glicosaminas. Su mecanismo de actuación se caracteriza por su interacción con el fosfato y/o el calcio (74).

En el proceso de interacción con el calcio y/o el fosfato se polimerizan (75), alcanzando un peso molecular muy elevado y disminuyendo su solubilidad. Esta disminución de la constante de solubilidad se debe a que los monomeros, al combinarse con el calcio y/o el fosfato, se gelifican.

La gelificación junto con el aumento de tamaño producen una alteración de la tensión superficial (76), consirandose esférulas de fosfato cálcico en las que el tamaño es superior a  $10^{-4}$  cm. de diámetro (Figura 1)

Todas las mucoproteínas contienen gamma-carboxiglutámico. Este componente es capaz de ligar calcio. El ácido gamma-carboxiglutámico aislado puede actuar también como núcleo de activación después de combinarse con el calcio (75).

La placa de Randall tiene una forma de actuar similar, reaccionando las placas de necrosis con el fosfato cálcico de analoga manera a como lo realizan los focos de necrosis arterial con el calcio.

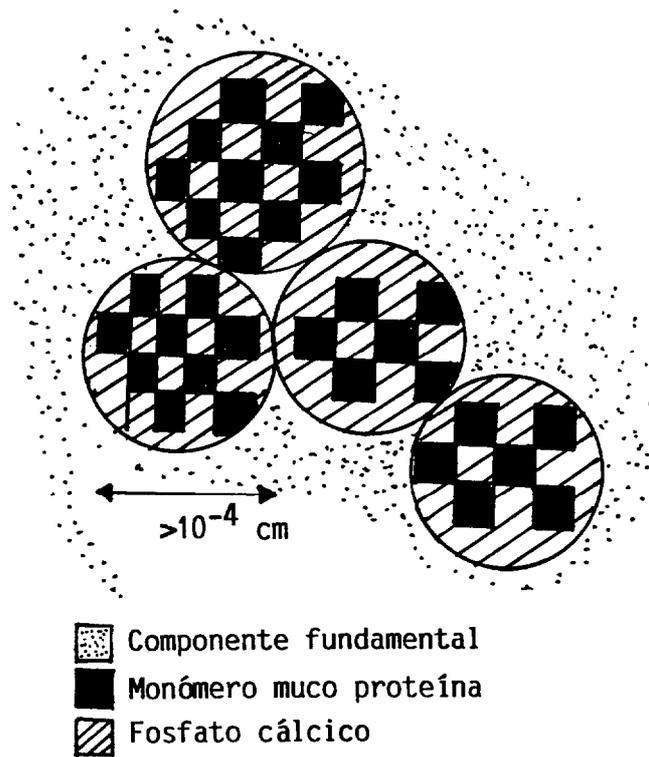


Figura 1.- Mecanismo de interacción de la mucoproteína, el fosfato cálcico y el componente fundamental del cálculo

Los focos de necrosis se localizan en la pelvis y concretamente en la embocadura del cáliz inferior. Estos focos son responsables únicamente de los así llamados cálculos papilares (77).

En suma, tanto los focos de mininecrosis como las moléculas de mucoproteínas actúan a través de su interacción con fosfato cálcico

### **2.c.-Activadores mixtos.-**

Están formados por :

- a.- Restos bacterianos y/o inflamatorios
- b.- Oxalato cálcico monohidratado
- c.- Fosfato cálcico
- d.- pH

#### **a.- Restos bacterianos y/o inflamatorios:**

Se encuentran distribuidos irregularmente a través y dentro de los cálculos de origen infecciosos (78,79). Su acción no se limita al núcleo, como la placa de Randall, sino que también tienden a favorecer la agregación y el crecimiento del cálculo.

#### **b.- Oxalato cálcico monohidratado:**

Es un activador de la agregación y aposición del oxalato cálcico dihidratado (80), por epitaxia (81). Los lugares de coincidencia de ambas redes cristalinas son muy abundantes.

c.- Fosfato cálcico:

Por su tamaño, incrementa el número de colisiones, creando nucleaciones secundarias y descendiendo el potencial  $\zeta$  de adsorción del oxalato cálcico (82).

No es raro encontrar dentro de los diversos cálculos porciones de fosfato cálcico entremezcladas regular o irregularmente con oxalato, fosfato amónico magnésico e incluso ácido úrico.

La activación habitual es por colisión, siendo rara la catálisis del fosfato cálcico por epitaxia.

d.- pH, favoreciendo la agregación de ácido úrico cuando es bajo e incrementa la agregación del fosfocarbonato cuando es elevado

La formación de la hidroxilapatita al pH fisiológico de la orina es difícil que ocurra partiendo de una solución sobresaturada de fosfato cálcico (83). No obstante todas las formaciones cristalinas de fosfato cálcico tienden a evolucionar a formas termodinámicamente estables, cuya forma molecular es la hidroxilapatita (84).

La cinética de la transformación de una solución sobresaturada de fosfato cálcico en hidroxilapatita identifica diversas formas moleculares. La primera forma molecular de fosfato cálcico que se forma es la Brushita ( fosfato monocálcico dihidratado ) (85), posteriormente el fosfato octocálcico, seguido del fosfato tricálcico y por último la hidroxilapatita (86).

Las fuerzas que determinan estas transformaciones son:

- a.- la concentración de fosfato cálcico
- b.- pH de la orina

Un último componente que actuaría como agente promotor de la nucleación y de la agregación del oxalato sería el ácido úrico (87), ya que sus estructuras cristalinas son bastante coincidentes, existiendo dentro de los cálculos de oxalato cantidades variables de ácido úrico (88).

### 3.- Inhibidores o desactivadores.-

La agregación está condicionada por la adhesión de las partículas (89). La adhesión se halla en contraposición con la fuerza gravitatoria (90). Estas dos fuerzas a su vez se hallan a su vez condicionadas por el tamaño de las partículas. La partícula nucleante tiene una gran fuerza gravitatoria que la hace precipitar.

El inhibidor a nivel de la nucleación actúa impidiendo que el tamaño de las partículas aumente y por lo tanto que se incremente, la fuerza gravitatoria (Figura 2).

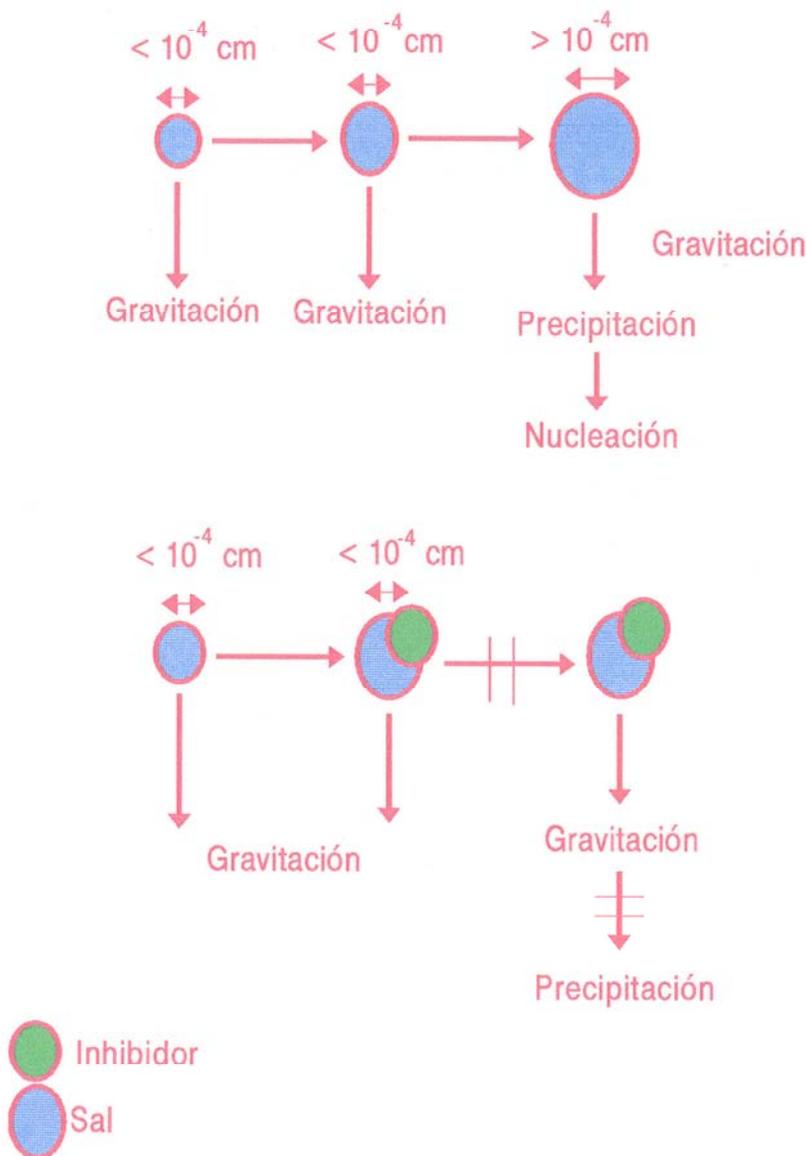


Figura 2.- Nucleación debida a la concentración salina. La concentración aumenta el tamaño de la partícula hasta precipitar por gravitación. El inhibidor impide el crecimiento de la partícula y la precipitación.

Figura 2.-

## ALTERACIONES METABOLICAS

Las alteraciones metabólicas que nos encontramos en la urolitiasis son fundamentalmente:

### A.- HIPERCALCIURIA

Se define la hipercalciuria como la existencia de un calcio urinario superior a 250 mg/24 h. en la mujer y de 300 mg/24h. en el varón (91). Se han utilizado métodos alternativos, como la expresión de la concentración de calcio en relación con la concentración de creatinina en una muestra de orina de 2 horas, tras ayunas de 12 horas (92), estando en éste caso el limite, que establece la hipercalciuria en 0.16.

En el caso de los niños se prefiere relacionar la excreción de calcio en función del peso: mg/Kg/24h, estableciendose la hipercalciuria en más de 4 mg / Kg /24h.

Dentro de éstas englobamos las primarias o idiopáticas y las secundarias, existiendo un gran número de éstas últimas. Una lista no exhaustiva de las mismas se recoge en la figura 3.

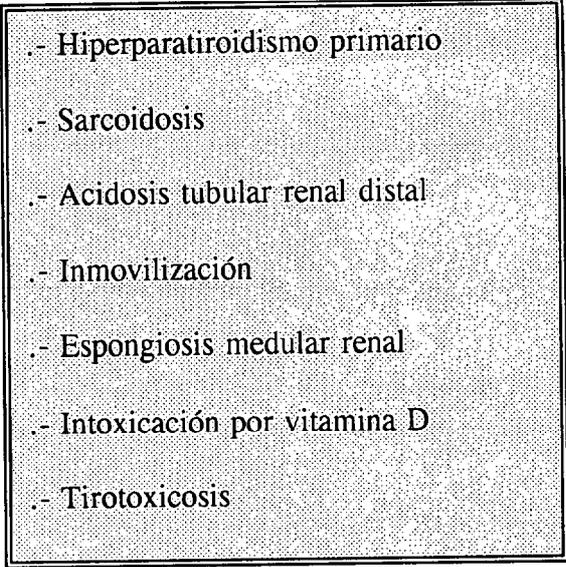
- 
- .- Hiperparatiroidismo primario
  - .- Sarcoidosis
  - .- Acidosis tubular renal distal
  - .- Inmovilización
  - .- Espongiosis medular renal
  - .- Intoxicación por vitamina D
  - .- Tirotoxicosis

Figura 3.- Causas de hipercalciuria secundaria

Como prototipo de la hipercalciuria secundaria hemos escogido el hiperparatiroidismo primario.

#### HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.-

En 1849 fueron descubiertas las glándulas paratiroides al efectuar Owen la autopsia a un rinoceronte en el zoológico londinense. En el ser humano no fueron identificadas hasta 1880 por Sandstrom.

La cadena polipéptica de la paratohormona (PTH), consta de 84 aminoácidos con un peso molecular de 9.425 dalton, siendo el principal regulador de la calcemia.

La PTH, se encuentra regulada por un mecanismo de retroalimentación, en el que interviene las concentraciones séricas del calcio iónico. Existiendo entre éste y la hormona una relación sigmoidal, y de dicha relación ha surgido el

concepto de "set point" de calcio, el cuál se define como la concentración de calcio iónico que frena en un 50 % la secreción máxima de PTH (93).

La principal función de la hormona es defender al organismo de la hipocalcemia, por lo que libera calcio desde el hueso, lo conserva en el riñón, aumenta su absorción intestinal y reduce el fosfato plasmático (94)

La hiperfunción paratiroidea provoca unos niveles elevados de la hormona y una alteración profunda del metabolismo fosfo-cálcico, que se traduce en una hipercalcemia, hipofosforemia, hipercalciuria e hiperfosfaturia, la cual suele ser secundaria a la presencia fundamentalmente de un Adenoma (80 % de los casos), una hiperplasia(15%) y excepcionalmente por un tumor maligno paratiroideo (< 2%) (95).

El hiperparatiroidismo es una enfermedad diagnosticada entre la 3ª y 5ª décadas de la vida. La incidencia es el triple en las mujeres (96)

Clínicamente puede adoptar una forma predominantemente renal, esquelética, gastrointestinal, articular o de adenomatosis endocrina múltiple, pero hoy en día, la mayor parte de los hiperparatiroidismos se diagnostican estando el paciente asintomático (97).

La afectación renal es una de las más frecuente (98), siendo la litiasis renal el síndrome clínico que predomina en el hiperparatiroidismo, en cuya patogenia desempeña un papel importante la hipercalciuria, la alcalinuria y los inhibidores de la precipitación cristalina del tipo de los mucopolisacáridos ácidos (99).

Asimismo el riñón se puede afectar desde el punto de vista funcional en primer lugar por la disminución del filtrado glomerular, así como alteraciones de

la función tubular inducidas por la PTH y por la hipercalcemia, siendo frecuente la bicarbonaturia y la aminoaciduria (100).

Las alteraciones esqueléticas pueden ser subclínicas, que sólo son detectables por biopsia ósea. Siendo lo habitual su presencia en tres entidades nosológicas:

- a.- Osteitis fibrosa
- b.- Osteoporosis
- c.- Osteosclerosis

Otras hipercalciurias secundarias, que originan litiasis renal son : (101)

- a.- Acidosis tubular renal distal
- b.- Sarcoidosis
- c.- Inmovilización
- d.- Intoxicación por vitamina D
- e.- Espongiosis medular renal
- f.- Ingesta de esteroides

#### HIPERCALCIURIA IDIOPATICA (HCI).-

Desde 1932, se asoció la litiasis cálcica con la hipercalciuria, apareciendo posteriormente un grupo de pacientes con hipercalciuria, normocalcemia y litiasis renal (102).

La hipercalciuria idiopática se define como la excreción urinaria de más de 4 mg/Kg al día para ambos sexos, con normocalcemia y en ausencia de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica (101,104).

La frecuencia de la Hipercalciuria idiopática es del 2 al 4% en la población general adulta, la incidencia de cálculos en éstos pacientes es de aproximadamente 50 por 100000 habitantes/año, por lo que el 80-90% de los hipercalciúricos idiopáticos cursan asintomáticos.

Pak y col., utilizando una restricción de calcio en la dieta y tras valorar la calciuria y la función paratiroidea, diferenciaron dos tipos de hipercalciurias idiopáticas; la absorptiva y la renal (103,105,106). Según ellos, en la HCI absorptiva el principal hallazgo es el aumento de la absorción intestinal de calcio, que conlleva un incremento del calcio plasmático y consecuentemente un aumento del calcio filtrado a nivel renal.

Como por otra parte, al aumentar el calcio sérico se produce una disminución de la hormona paratiroidea, lo que condiciona una disminución de la reabsorción tubular renal de calcio, con el correspondiente aumento del calcio en la orina final y normalización de la calcemia (107).

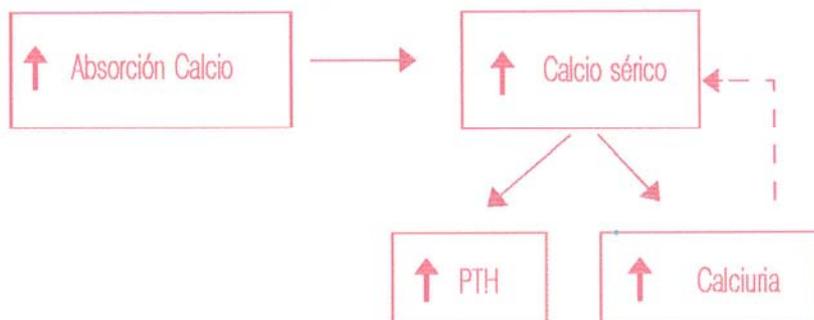
Basandose en varios hallazgos Pak y cols., diferenciaron tres tipos de HCI absorptiva: la tipo I, que se manifiesta tanto con dieta con contenido normal como bajo de calcio; la HCI tipo II que solo aparece en los pacientes con una dieta de alto contenido en calcio (4); y la HCI tipo III es aquella en la que el trastorno primario es una pérdida renal de fosfatos.

La otra forma de HCI propuesta en la clasificación de Pak y cols., es la HCI renal, en la que el trastorno primario sería la pérdida renal de calcio. Este último tipo de HCI viene caracterizado por dos hechos fundamentales: la elevada excreción de calcio urinario en ayunas y el aumento de los niveles séricos de PTH

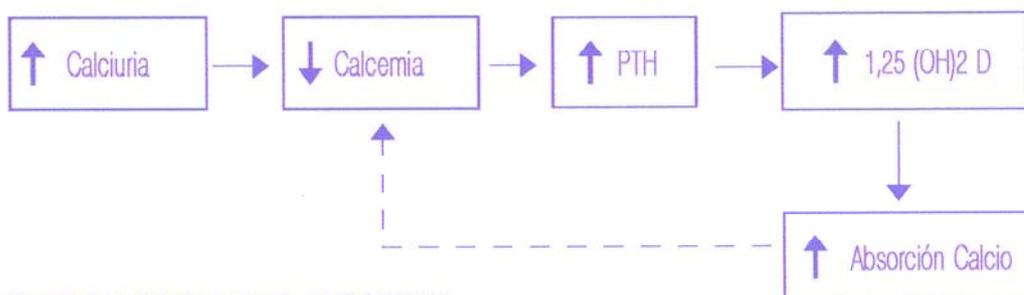
y AMPc urinario (108). Varios autores han intentado demostrar que el trastorno principal de la HCI renal estaría en el túbulo contorneado proximal (109)

Otro hecho que intenta explicar la patogénesis de la HCI renal es el consumo excesivo (110), quedando demostrado una reducción de la calciuria hasta valores normales en muchos enfermos con HCI, con sólo reducir el sodio en la dieta (111).

### HIPERCALCIURIA ABSORTIVA TIPO I y II



### HIPERCALCIURIA TIPO RENAL



### HIPERCALCIURIA TIPO RESORTIVA

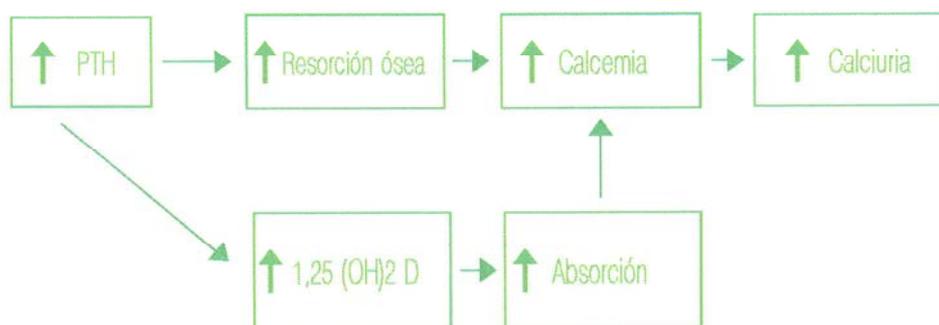


Figura 4.- Tipos de hipercalcemia. En línea discontinua los mecanismos inhibidores de compensación.

Tomado de Pak CYC. Kidney stone. En Foster SW, Wilson JD. Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1985.

Toda ésta clasificación patogenética, presenta una serie de argumentos en contra:

a.- Unas pérdidas renales excesivas de calcio serían compensadas por un aumento de la absorción intestinal, por lo que cabría pensar que todo parte de un trastorno común (112)

b.- Si se siguen los criterios de Pak, aproximadamente el 50 % de los pacientes tiene un patrón absoritivo, entre 10-15% presentan una fuga renal, pero entre un 35-40% no logran entrar en ninguno de los grupos, denominándose a éstos indeterminado (113).

Por éstos argumentos, es por lo que para una gran parte de los autores, las teorías que Pak aporta, no son fisiopatológicamente válidas, existiendo otras hipótesis alternativas :

1.- Elevación de los niveles de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

Varios estudios han demostrado que los pacientes afectados de HCI presentan niveles plasmáticos altos de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , con respecto a los controles (114,115). Estos niveles de vitamina D disminuyen tras la administración de calcio oral durante una semana para posteriormente elevarse nuevamente a pesar de continuarse con la administración del mismo.

Al ser la hipercalciuria un trastorno hereditario (116), se especula con la posibilidad de que la existencia de una alteración en el control de la expresión de los genes que codifican la 1-alfa-hidroxilasa sea responsable de la exagerada

síntesis de calcitrol que escapa a la acción de los mecanismos fisiológicos que la controlan (117).

Sin embargo también existen puntos controvertidos en ésta teoría, uno de ellos es que no es posible explicar todo el proceso por un aumento del calcitriol, ya que el incremento de la absorción intestinal de calcio se produce de forma selectiva a nivel yeyunal (118)

## 2.- Tubulopatía en la Hiper calciuria Idiopática

Parte del hecho que el 15% de los pacientes con HCI, tienen un escape renal del calcio, con posterior estimulación paratiroidea. Existen diversos estudios en los que se objetiva que esta tubulopatía es más causa que efecto de la hiper calciuria. Se ha demostrado recientemente que existe un incremento de la actividad calcio-magnesio ATPasa eritrocitaria en enfermos con HCI, mostrando los padres de los pacientes unos valores intermedios entre aquellos y los sujetos normales (119). De confirmarse éste hallazgo en otras series de enfermos, estaríamos ante una patología en la que una alteración hereditaria del transporte del calcio más o menos generalizada sería un factor patogenético fundamental en la urolitiasis.

## 3.- Incremento de la Resorción ósea en la HCI

Parte del hallazgo de una calciuria elevada en ayunas, sin estimulación paratiroidea en muchos enfermos con HCI (104), que sugieren un incremento primario de la resorción ósea.

Dos explicaciones pueden darse a éste incremento de la resorción ósea. La primera es inmunológica y parte de los monocitos plasmáticos, que debido a una anomalía incrementan la producción de interleukina 1; la segunda es nutricional, una dieta rica en proteínas produce una carga ácida con la consiguiente acidosis metabólica intermitente, compensándose ésta por los mecanismos buffer entre los que destacan las sales cálcicas del hueso.

## 2.- HIPOCITRATURIA

El citrato es ácido tricarboxílico, que constituye el componente fundamental del ciclo de Krebs y de la actividad metabólica mitocondrial. En condiciones normales el contenido de citrato en plasma es muy pequeño (120), eliminándose grandes cantidades por la orina y el semen.

El Citrato es filtrado libremente a nivel del glomerulo. Alrededor de los 2/3 del citrato filtrado es absorbido por el túbulo proximal. El control de la absorción depende por un lado del pH del túbulo renal y por otro de la concentración de citrato en plasma.

El descenso del pH como ocurre en la acidosis metabólica, provoca una mayor reabsorción a nivel del túbulo proximal y un consumo mayor de citrato por la mitocondria.

El mayor consumo provoca hipocitraturia y secundariamente una mayor absorción tubular (121). La alcalosis metabólica tiene un efecto opuesto.

En la figura 5, observamos las causas más frecuentes de hipocitraturia.

## 3.- HIPERURICOSURIA

La excreción aumentada de ácido úrico por la orina desempeña un doble papel en la litogénesis: como elemento inductor, catalizador y reaccionante de si mismo, y su efecto sobre otros componentes de la orina como el oxalato y el fosfato cálcico.

- 1.- ACIDOSIS TUBULAR RENAL
- 2.- SINDROME DE DIARREAS CRONICO
- 3.- HIPOCITRATURIAS INDUCIDAS POR TIAZIDAS
- 4.- HIPOCITRATURIAS IDIOPATICAS
  - a.- Dietas ricas en proteina animal
  - b.- Ejercicios físicos violentos
  - c.- Consumo elevado de sal
  - d.- Infecciones Urinarias de repetición

**Figura 5.- Causas de hipocitraturia**

El término hiperuricosuria es un término relativo, ya que depende del método empleado para determinar el ácido úrico y de la población examinada. Eliminándose más ácido úrico por kg. de peso en los niños que en los adultos.

Otro de los factores es la dieta, ya que el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Encontrándose presente principalmente en la carne o derivados de animales jóvenes (122). En Europa Central el aporte purínico procedente de los vegetales es mayor que el de origen animal (123).

También se ve influenciada su eliminación por el sexo, siendo en el hombre la excreción normal en torno a  $710 \pm 120$  mg./24h. y de  $620 \pm 140$

mg./24h. en la mujer, cantidades superiores pueden considerarse hiperuricosúricas (124).

La hiperuricosuria puede aparecer por diversas causas:

a.- Sobreproducción de ácido úrico. En éstos casos la hiperuricosuria acompaña a la hiperuricemia

b.- Alteraciones Digestivas, por disminución en la secreción de ácido úrico, como ocurre en la colitis ulcerosa (125)

c.- Descenso de la reabsorción tubulorenal de uratos, en éste caso existe hiperuricosuria con hipouricemia (126)

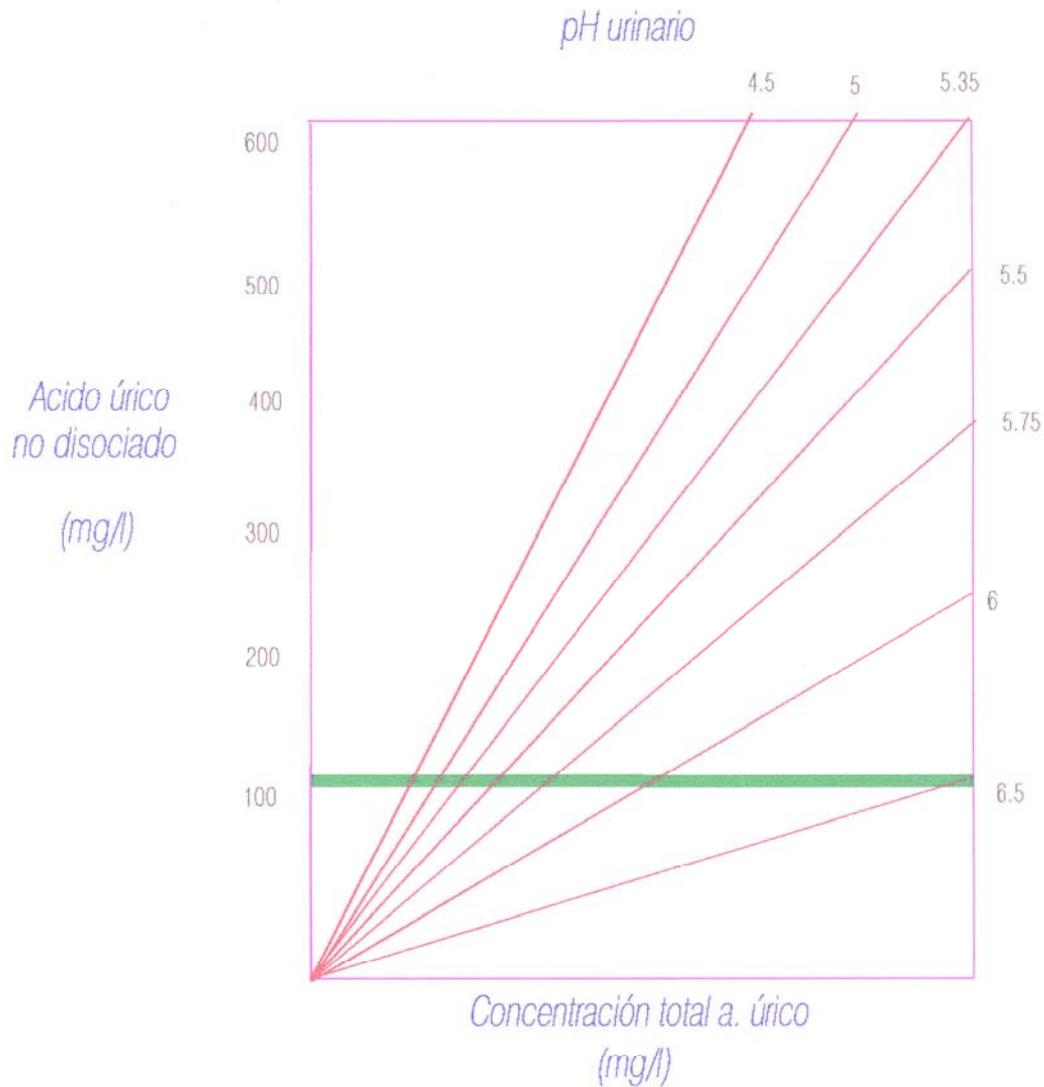
El factor que interviene en la formación de agregados y precipitados de ácido úrico es el pH, así orinas alcalinas favorecen la solubilidad en forma de sales de urato, mientras que los descensos del pH aumenta la forma no disociada ácido úrico urinario, aumenta la precipitación y la agregación (Figura 6) (127).

La hiperuricosuria va a determinar la presencia de cálculos de ácido úrico, y también acompañará a la formación de cálculos de oxalato y fosfato (128).

#### **4.- HIPEROXALURIA**

Es el aumento de excreción de oxalato por la orina. El hallazgo de oxalato cálcico en la orina data de 1838, aunque la descripción de los primeros cálculos renales es mas antigua (129).

La tendencia a formar cálculos de oxalato cálcico, casi el 75% de las urolitiasis, se debe a su insolubilidad. El ácido oxálico tiene una notable afinidad



Tomado de:

Wuhl O. Litiasis úrica. Urolitiasis, metodología diagnóstica y terapéutica. Ed. Pulso pp 33-391. Barcelona. 1992

Figura 6.- Solubilidad del ácido úrico. Tomado de Wuhl O. Litiasis úrica. En Urolitiasis: metodología diagnóstica y terapéutica. Rousad A, Barceló P. Ed. Pulso 1992; Barcelona. 33-39

por los cationes divalentes, sobre todo Calcio y Magnesio. Este último compite con el calcio, pero mientras que la sal cálcica es completamente insoluble, la sal magnésica es muy soluble (130). El ácido oxálico que es eliminado por la orina proviene en parte de síntesis endógena y en parte de ingestión con la dieta alimenticia (131). Sus dos fuentes fundamentales son el ácido ascórbico y el ácido glioxílico.

El ácido ascórbico y su precursor el ácido 2-3 diceto-1-gulónico, conducen *in vivo* a la formación de ácido oxálico, sin que en tal proceso se origine o se acumule ácido glioxílico. Los precursores más importantes del ácido glioxílico son la glicina, etanolamina y la hidroxiprolina (132). El ácido oxálico de la alimentación, proviene fundamentalmente de los vegetales, y su absorción depende de la condimentación y de la cantidad de calcio de la dieta, ya que las sales de oxalato cálcico no son absorbibles (133).

La absorción se realiza a través de todo el intestino delgado y del colon, de tal forma que la colectomía hace desaparecer la hiperoxaluria absorptiva (134). Esta se produce por transporte activo, intercambiando oxalato por Cloro en el intestino delgado, mientras que en el colon es por difusión por los canales intercelulares, que se bloquean por la presencia de calcio (135).

La vía fundamental de eliminación del ácido oxálico es el riñón, con cifras medias de aclaramiento de 240ml/min/1.73 m. (136).

La excreción de oxalato superior a 40 mg./24 h. se considera el límite en que comienza la hiperoxaluria. Siendo la incidencia de episodios litiasicos con

oxalato cálcico, es más dependiente del oxalato urinario que de la calciuria (137,138).

La hiperoxaluria puede ser secundaria a:

- a.- Trastornos en la síntesis, secundario a defectos enzimáticos de origen genético (139).
- b.- Alteraciones en la absorción intestinal, ya que el incremento en la dieta, tiene como resultado un incremento en la eliminación (140,141).
- c.- Alteraciones en el aclaramiento renal de oxalato. Los estudios son muy contradictorios y difícilmente reproducibles (142)
- d.- Alteraciones en la membranas celulares, tanto epitelial, intestinal y renal (143,144)

## 5.- CISTINURIA

La cistinuria es un trastorno hereditario del transporte de los aminoácidos básicos (Ornitina, Lisina y Arginina) y la Cistina, que afecta al epitelio intestinal y a las células tubulares renales.

La herencia es autosómica recesiva, con una frecuencia del gen mutante de 0.01 % . (145).

## TRATAMIENTO

Distinguiremos en primer lugar el tratamiento del síndrome clínico que provoca la migración del cálculo en el urotelio, que ha venido en denominarse cólico renal, y en segundo lugar la eliminación de los cálculos existentes y la prevención de su nueva formación.

- a.- Cólico renal
- b.- Eliminación del cálculo
- c.- Prevención de neoformación

### 1.- Cólico renal.-

Desencadenado la mayoría de las veces por la obstrucción ureteral litiásica, consiste en un dolor intenso, de carácter agudo, que desde la zona lumbar o ángulo costovertebral irradia a zonas cutáneas del abdomen, fosa iliaca, vulva o escroto (146).

En ésta fase el tratamiento consiste en suprimir el dolor y en segundo lugar solucionar el problema obstructivo.

Esto se consigue con el empleo de analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos e hiperhidratación

## **2.- Tratamiento expulsivo.-**

La solución al problema obstructivo pasa por el denominado tratamiento expulsivo, el cuál podemos considerar en primer lugar de forma espontánea que ocurre en el 60 % de los cálculos localizados en el ureter, o bien por técnicas instrumentales.

### **Técnicas instrumentales.-**

Pueden ser por ondas de choque, por endoscopia o por cirugía, bien percutánea o abierta. El 85% son tratadas por onda de choque y tan sólo el 5% con cirugía abierta.

#### **a.- Tratamiento con ondas de choque.**

El sistema se basa en la producción de ondas de choque fuera del cuerpo y su focalización en el cálculo mediante un sistema de localización, bien ultrasonográfico o por rayos X.

La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), es el primer método no invasivo para la eliminación de la urolitiasis (147,148). Es una técnica con escasas complicaciones, aunque se han descrito casos de aparición de una hipertensión arterial en un 8% de los pacientes después del tratamiento (149,150, 151).

Entre sus ventajas destacamos que disminuyen el riesgo del paciente, disminución de los costes por procesos, disminuye y simplifica el tiempo para cada tratamiento, permite tratar sin preparación previa, la obstrucción aguda, y

es por lo general mejor aceptado por el paciente, ya que su realización es con carácter ambulatorio y sin anestesia (152).

#### **b.- Tratamiento endoscópico.**

Se utiliza fundamentalmente el ureteroscopio flexible, utilizándose fundamentalmente energía ultrasónica, energía electrohidráulica, energía por percusión neumática, o laser para la fragmentación del cálculo.

#### **c.- Técnicas Quirúrgicas**

En primer lugar se emplean las técnicas de nefrostomía percutánea, que consiste en la introducción de un catéter, generalmente por el cáliz inferior y extracción del cálculo (153).

Es una técnica no exenta de complicaciones, entre las que destacamos: la hemorragia y la infección (154).

La Cirugía abierta cada vez es menos usada, entre un 5-8% , siendo utilizada fundamentalmente en los cálculos coraliformes (155).

### **3.- Prevención de la neoformación**

Criterios para la elección del tratamiento.-

#### **a.- Medidas generales**

- a.- Aumento ingesta de líquidos ( mayor de 3 l./día), para obtener un volumen urinario en 24 horas de 2,5 litros. (156)

b.- Dieta. Debe ser pobre en alimentos que contengan oxalato, o bien que incremente algunos de los sustratos del mismo, como la vitamina C.

Debemos restringir además el consumo de Calcio y de Sodio, así como el aporte de proteínas animales (157).

c.- Ejercicio diario

d.- Limitar el consumo de tabaco

**b.- Medidas farmacológicas específicas a los trastornos metabólicos encontrados**

**1.- Hipercalcemia.-**

El fármaco de elección son las *Tiazidas*, ya que disminuyen la excreción renal de calcio por reabsorción en el túbulo distal (158,159).

Los efectos secundarios de la ingesta continuada de las tiazidas se deben fundamentalmente a la hipovolemia y a la hipopotasemia.

En los casos de no existir respuesta a las tiazidas, el uso de ortofosfato por vía oral reduce la calciuria, por inhibición de la reabsorción tubular del mismo (160).

**2.- Hipocitraturia.-**

El tratamiento es a base de citrato potásico a dosis de 60-80 mEq/día repartidos en tres tomas. El citrato potásico aumenta el pH urinario, la eliminación de citrato y potasio, y disminuye la eliminación de calcio (161).

### 3.- Hiperuricosuria.-

En éste caso la terapéutica va dirigida a alcalinizar la orina y disminuir la concentración de ácido úrico en la orina. Empleándose para lo primero el citrato potásico (162,163), y para lo segundo reduciendo la síntesis de ácido úrico con alopurinol a dosis entre 100 y 300 mg. en 24 horas (164).

### 4.- Hiperoxaluria.-

Debe ir encaminado a corregir la hiperoxaluria, la hipomagnesuria, la hipocitraturia, disminución del pH urinario y disminución del volumen urinario. Lo que se consigue con dieta, administración de Magnesio, administración de Citrato potásico (165).

### 5.- Litiasis infecciosa.-

Se emplea el ácido acetohidroxámico, siendo sus indicaciones la acidificación urinaria que tiene un efecto antiureolisis, la prevención de la incrustación en el stent ureteral y como tratamiento de apoyo en la cistopatía incrustante (166). Como quiera que el tratamiento con acetohidroxámico tiene un alto porcentaje de efectos adversos; un 15% de trombosis venosa y un 30% de complicaciones menores, habría que hacer estudios multicéntricos para valorar los riesgos y los beneficios (167).

# **MATERIAL Y METODO**

## HIPOTESIS DE TRABAJO

### HECHOS CONSTATADOS Y DEMOSTRADOS

- 1.- Hipercalciuria constante
- 2.- Eliminación en ocasiones de otros metabolitos
  - a.- Pérdida de fosfato
  - b.- Acido Urico
  - c.- Oxalato
- 3.- Disminución en la eliminación de otros metabolitos
  - a.- Citrato
- 4.- Calcio sérico constante

### HIPOTESIS

- a.- ¿ Mayor absorción de calcio a nivel digestivo ?
- b.- ¿ Alteración de las hormonas calciotropas ?
  - 1.- PTH
  - 2.- CT
  - 3.- GLA
- c.- ¿ Alteración de los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo ?
- d.- ¿ Pérdida de masa ósea ?
- e.- ¿ Se modificarían los parámetros a, b, c, y d, después de un tratamiento corrector de los trastornos metabólicos encontrados ?

## METODOLOGIA

Población con urolitiasis e hipercalciuria ♀ y ♂

- 1.- Estudio entre mujeres sanas y mujeres con urolitiasis
- 2.- Estudio entre hombres sanos y hombres afectados de urolitiasis
- 3.- Estudio entre varones y mujeres afectas de Urolitiasis
- 4.- Estudio comparativo entre los pacientes afectados de hipercalciuria absortiva y los afectados de hipercalciuria renal. Posteriormente introducción de la variable del sexo y estudio de las diferencias.
- 5.- Estudio comparativo de todos los parámetros en la primera visita y en la primera revisión.

## PROPOSITOS

- 1.- *Estudiar en una población de pacientes afectos de urolitiasis con hipercalciuria idiopática, sus características clínicas y los factores metabólicos relacionado en su etiopatogenia.*
- 2.- *Estudiar la influencia del factor familiar en estos pacientes.*
- 3.- *Estudiar una serie de parámetros bioquímicos generales: Función renal, hepática, lípidos plasmáticos y compararlos con un grupo control establecido previamente.*
- 4.- *Analizar las características del metabolismo mineral óseo en estos pacientes, fundamentalmente parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo, hormonas calciotropas y las diferencias existentes entre los distintos tipos de hipercalciurias.*
- 5.- *Comparar la masa ósea de los pacientes afectos de urolitiasis con diferentes tipos de hipercalciuria idiopática y asimismo comparar la misma con un grupo control sano.*

- 
- 6.- *Analizar la variación en los factores bioquímicos relacionados con la etiopatogenia de la urolitiasis a los 6 meses después la instauración del tratamiento.*
  
  - 7.- *Comparar la evolución de los datos previos: parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo, hormonas calciotropas y masa ósea tras 6 meses de tratamiento.*
  
  - 8.- *Estudiar el manejo renal del fosfato en los pacientes afectos de urolitiasis.*
  
  9. *Continuar la línea de investigación en patología metabólica ósea y dentro de ella comenzar una línea de trabajo sobre urolitiasis.*

### ***1.- PACIENTES ESTUDIADOS***

Para la realización del presente trabajo, se emplearon a un total de 60 pacientes de ambos sexos, 31 mujeres y 29 varones, afectos de urolitiasis y/o hipercalciuria que fueron remitidos, sin ningún tipo de selección previa, a la Unidad Metabólica Osea del Hospital Insular de Gran Canaria. Se obtuvieron aleatoriamente de los pacientes que acudieron a consulta durante 1992-1993. Informándoles y pidiéndoles el consentimiento.

Se pesó y talló a los participantes sin ropa de abrigo y descalzos en una pesa con tallímetro incorporado. A partir del peso y de la talla se calculó el índice de Quetelet [peso(kg)/talla(m<sup>2</sup>)], utilizando éste índice para la definición de obesidad, la cual según los criterios de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), es aquella con un  $IQ \geq 30$ .

También se calculó la Superficie corporal (m<sup>2</sup>), mediante nomograma, que mostramos en el anexo 1.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y una detenida exploración física general. Asimismo se realizó un cuestionario específicamente dirigido para conocer las características clínicas y epidemiológicas de la Urolitiasis, que se muestra en el anexo 2.

Entre los antecedentes personales se valoró la hipertensión, la diabetes y las hiperlipoproteinemias. En las mujeres la existencia o no de menopausia, la edad de presentación y tiempo con la misma.

En aquellos pacientes en los que se constató la existencia de varios casos de Urolitiasis, en la familia, se extendió el estudio a los miembros de ésta que así lo aceptasen. Se recogieron de ésta manera 5 familias, de las que se muestra el árbol genealógico en el anexo 3.

## **2.- ESTUDIO METABOLICO:**

- |  |
|--|
| <p>1.- SANGRE</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a.- BIOQUIMICA<ul style="list-style-type: none"><li>.- Elemental</li><li>.- Remodelamiento óseo</li><li>.- Lípidos</li><li>.- función hepática</li></ul></li><li>b.- HORMONAS</li></ul> <p>2.- ORINA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a.- FRESCA<ul style="list-style-type: none"><li>.- pH y sedimento</li></ul></li><li>b.- 24 HORAS<ul style="list-style-type: none"><li>.- 2 muestras</li></ul></li></ul> <p>3.- RADIOLOGIA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a.- Urograma simple</li><li>b.- Ecografía</li><li>c.- Densitometría (QDR)</li></ul> <p>4.- OTROS</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a.- Estudio del cálculo</li><li>b.- Pruebas de sobrecarga</li></ul> <p>5.- INDICES, COCIENTES Y FORMULAS</p> |
|--|

Figura 7.- Estudio metabólico

\* 1.- Determinaciones SANGUINEAS, extrayendose sangre sin compresor, tras ayunas de 12 horas

- 1a.- Hematología (hemograma y VSG)

- 1b.- Bioquímica:

Glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, calcio, fósforo, proteínas totales, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, fosfatasa ácida tartrato resistente.

- 1c.- Medicina Nuclear:

Parathormona y Osteocalcina

**\* 2.- Determinaciones Urinarias**

- 2a.- Orina fresca: de la segunda micción de la mañana emitida en el mismo hospital. En la misma se determinó:

- pH, densidad y sedimento

- 2b.- Orina de 24 horas: En la que se determinó:

- Voluria, creatinina, calcio, ácido úrico, hidroxiprolina, fosforo, citrato y oxalato.

**\* 3.- Indices**, que son cálculos efectuados utilizando conjuntamente datos séricos y urinarios:

- 3a.- Aclaramientos

- Aclaramiento de Creatinina

- Aclaramiento Fosfato/ Creatinina

- Aclaramiento Calcio/ Creatinina

- 3b.- Indices de manejo renal del fosfato (Tabla 3)

- $TmPO_4/GFR$

- Indices IECa

- Indice de excreción de fosfato IEP

- Reabsorción tubular de fosfatos

- Fosfato con respecto Creatinina

- \* 4.- Pruebas dinámicas:**

- 4a.- Prueba de sobrecarga de Calcio o prueba de Pak

- 4b.- Prueba de sobrecarga de Amonio

- \* 5.- Radiología**

- 5a.- Urograma simple.

- 5b.- Urografía.

- 5c.- Ecografía

- \* 6.- QDR:**

- Columna (vértebras L1-L2-L3-L4)

- Cadera (cuello, trocánter, zona intertrocantérea, triángulo de Ward)

- \* 7.- ESTUDIO ESPECTROFOTOMETRICO DEL CALCULO**

- \* 8.- UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA**

Los parámetros analíticos estudiados se exponen en la figura 8.

<i>Hematología</i>	
- Leucocitos	- Plaquetas
- Hematíes	- VSG
- Hemoglobina	
<i>Bioquímica</i>	
* Sangre:	
- Glucosa	- Proteínas
totales	
- Urea	- GOT
- Creatinina	- GPT
- Acido úrico	- GGT
- Colesterol (HDL, LDL)	- Fosfatasa
alcalina	
- Triglicéridos	- Sodio
- Calcio	- Potasio
- Fosfatasa tartrato resistente (FATR)	- Fósforo
- Test de Pak	
* Orina:	
- Hidroxiprolina (OHP)	- Fósforo
- Creatinina	- Acido úrico
- Calcio	- Citrato
- Oxalato	
<i>RIA</i>	
- Calcitonina (CT)	- Osteocalcina
- Parathormona (PTH)	

Figura 8.- Parámetros analíticos determinados

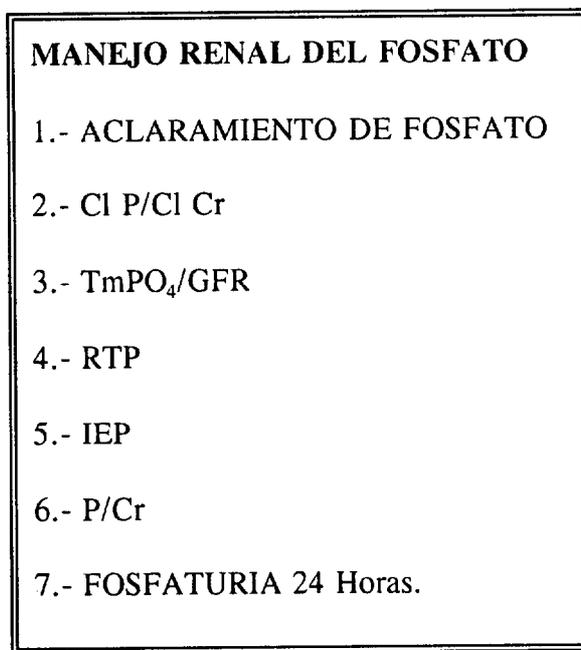


Figura 9.- Manejo renal del Fosfato

## LABORATORIO

### HEMATOLOGIA

#### Hemograma

Los parámetros hematológicos fueron analizados con el S-Plus IV (Coulter), un contador automático que proporciona recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas, diferencial de leucocitos y concentración de hemoglobina, así como los parámetros derivados, utilizando el principio de conductividad eléctrica (169).

El S-Plus IV posee dos módulos de medida que trabajan simultáneamente; uno analiza los hematíes y las plaquetas y el otro los leucocitos. Cada módulo de recuento tiene tres aperturas iguales para el análisis por triplicado y el chequeo interno de errores. Para el recuento y el análisis de tamaño de los leucocitos, la apertura utilizada es de 100  $\mu\text{m}$  de diámetro y 75  $\mu\text{m}$  de longitud, y para los hematíes y las plaquetas, la apertura empleada es de 50  $\mu\text{m}$  de diámetro y 60  $\mu\text{m}$  de longitud.

La concentración de hemoglobina se determina por lectura fotométrica a 525 nm, con un método modificado del procedimiento de referencia de la ICSH (Comisión Internacional de Estandarización en Hematología).

## BIOQUIMICA

Para la bioquímica convencional se utilizó un analizador Ektachem (Kodak), sistemas discretos selectivos, que utilizan la tecnología de química seca para determinar sustratos, enzimas y electrolitos (169). Todo ello por métodos automatizados y estandarizados

### Calcio corregido a proteínas totales :

Nos basamos en la fórmula:

$$\text{Calcio actual}/0.6 + \text{Proteínas totales}(\text{g/dl})/18.5$$

**LDL colesterol:** no se ha utilizado un método analítico directo. Su cálculo se basa en una fórmula matemática de Friedewald [F] que permite calcular el cLDL como la diferencia entre el colesterol total y el transportado por las HDL y las VLDL;

el cLDL se calcula dividiendo por 2.21 la cifra de triglicéridos cuando estos se expresan en mmol/l, o por 5 cuando los triglicéridos se expresan en mg/dl.

La fórmula es válida siempre que los triglicéridos no superen los 300 mg/dl:

$$\text{VLDLc} = \text{triglicéridos}/5$$

$$\text{LDL} = \text{col} - \text{HDLc} - \text{VLDLc} = \text{col} - \text{HDLc} - (\text{triglicéridos}/5)$$

La hipercolesterolemia se definió como los valores de colesterol por encima de 220 mg/dl.

La hipoalfalipoproteinemia se definió como las cifras de HDL-colesterol inferiores a 35 mg/DL, criterio propuesto por el National Cholesterol Education Program (NCEP) americano (170).

**La fosfatasa ácida total y la fracción tartrato resistente** se midió con un kit de Boehringer Mannheim, en la cual el 4-nitrofenilfosfato es usado como sustrato, y la mezcla contiene además, tartrato sódico. La absorbancia final es medida es un espectrofotómetro.

En la tabla 2 se recoge un resumen de las técnicas bioquímicas estudiadas.

### **OXALATO:**

Se utilizó el método UV de los laboratorios Boehringer mannheim, que se basa en el principio del paso de oxalato a formato y CO<sub>2</sub> a pH 5.0 en presencia de la enzima oxalato-descarboxilasa. Posteriormente el Formato formado es cuantitativamente oxidado a Bicarbonato por la Nicotinamida adenina dinucleotido

a un pH 7.5 en presencia de la enzima Formato-deshidrogenasa. El NADH formado es estequiométrico con la cantidad de ácido oxálico. El NADH se determina por su absorción a 334,340 o 365 nm.

### CITRATO:

Se utilizó el método UV de los Laboratorios Boehringer Mannheim, que se basa en el principio del paso del citrato a oxalacetato y acetato en presencia de la Citrato Liasa (CL).

En presencia de la enzima Malato-deshidrogenasa (MDH) y de L-lactato-deshidrogenasa (L-LDH), el oxalacetato y el producto de su decarboxilación que va a producir piruvato, serán reducidos a L-malato y L-lactato respectivamente, - por reducción de la Nicotinamida-adenin dinucleotido (NADH)

#### CL

1.- Citrato -----> Oxalacetato + Acetato

#### MDH

2.- Oxalacetato + NADH + H<sup>+</sup>-----> L-Malato + NAD<sup>+</sup>

#### L-LDH

3.- Piruvato + NADH + H<sup>+</sup>-----> L-lactato + NAD<sup>+</sup>

### RADIOINMUNOANALISIS (RIA)

La determinación de parathormona y osteocalcina se realiza por métodos de inmunoanálisis.

**Parathormona (PTH)**: El inmunoensayo para la molécula de PTH intacta de Allegro, se basa en un análisis inmunorradiométrico a dos lugares de unión, para la medida de la cadena biológicamente activa e intacta de 84 aminoácidos de PTH. Dos anticuerpos policlonales a PTH humana han sido purificados: uno es preparado para que se una sólo a la región media y C-terminal (39-84) de la PTH, y este anticuerpo es inmovilizado sobre la superficie sólida de la cubeta de reacción. El otro anticuerpo es preparado para que se una sólo a la región N-terminal (1-34) de la PTH, y es radiomarcado para su detección.

La muestra es incubada y la PTH presente en ella se une a ambos anticuerpos (el fijado a la superficie sólida y el marcado con I-125), para formar un complejo tipo "sandwich".

Al final del periodo de incubación, los tubos de reacción son lavados para eliminar los componentes no fijados y la radiactividad unida a la fase sólida, es medida en un contador gamma (171).

La casa comercial establece sus valores de normalidad, con una muestra de 253 individuos adultos sanos. La media geométrica más dos desviaciones típicas proporciona unos valores entre 10 y 65 pg/ml.

En un estudio realizado en nuestra Unidad Metabólica sobre un total de 254 mujeres establecimos los valores normales de PTH en la mujer canaria en 34 pg/ml., siendo el rango de 10 a 58 pg/ml (172).

Para la precisión intraensayo obtienen un CV entre 1.8 y 3.4%, mientras que el CV interensayo muestra valores entre 5.6 y 6.1%. Observan una linealidad adecuada de la técnica al analizar diluciones seriadas de una muestra determinada.

El inmunoensayo de Allegro para la PTH intacta tiene una sensibilidad calculada de 1 pg/ml.

**Osteocalcina (BGP):** Se utiliza el Kit RIA para osteocalcina de Nichols Institute Diagnostics. Se basa en el mismo principio que el descrito anteriormente para la calcitonina (173). Los valores de referencia ya establecidos por la casa comercial son de 2-16 ng/ml siendo el coeficiente de variación para esta técnica, del 4.8% para intraensayo y 9.2% para interensayo.

#### **4.- Pruebas dinámicas.-**

##### **4a.- Prueba de sobrecarga de Calcio o prueba de Pak.**

Consiste en administrar una dieta libre con restricción de leche y derivados durante una semana previa a la prueba. El día previo a la prueba se recoge la orina de 24 horas (orina 1º) y se cita al día siguiente con ayunas de doce horas para extracción hemática (sangre 1º), para estudio basal habitual de la litiasis renal.

Después de vaciar la vejiga y beber 250 ml. de agua comienza la prueba, durante la cuál el paciente permanece en reposo absoluto. Al cabo de 2 horas se

recoge la orina (orina 2º) y se sacan 25 ml. de sangre coagulada (sangre 2º) y a continuación se administran 2 comprimidos de Gluconato cálcico (1000 mg. de calcio), y 200 ml. de leche, y a las 3 horas de haber administrado el calcio se vuelve a recoger orina (orina 3º) y se extrae una nueva muestra sanguínea (sangre 3º) y una hora más tarde se recoge la orina bihoraria (orina 4º) (174).

#### **4b.- Prueba de sobrecarga de Amonio**

Se administra al paciente, sin restricciones dietéticas, 2 mEq de cloruro amónico por Kg. de peso junto con el desayuno, midiéndose el pH urinario en las 8 horas siguientes.

En los sujetos normales el pH de la orina descenderá por debajo de 5.3 en las dos primeras horas y permanecerá en ese nivel las siguientes 8 horas mientras que en los sujetos afectados de acidosis tubular renal, el pH no desciende por debajo de esa cifra.

#### **INDICES:**

##### **a.- $TmPO_4/GFR$ :**

El  $TmPO_4/GFR$ , transporte máximo tubular de fosfato en relación con la filtración glomerular, cuantifica la tasa máxima de fosfato que puede reabsorberse a partir de una unidad de volumen de filtrado glomerular (175).

Este índice se obtuvo utilizando técnicas de infusión de fosfato, existiendo un límite para la reabsorción tubular de fosfatos a partir del filtrado glomerular. Cuando éste punto se alcanza, cualquier aumento adicional de fosfato filtrado es

excretado en su totalidad. Este punto es el  $TmPO_4/GFR$ , que previamente fue llamado " Umbral teórico de fosfato renal ".

Para obtener el  $TmPO_4/GFR$ , se utiliza un nomograma elaborado por Walton y Bijvoet, que relaciona el fosfato sérico con la con la Reabsorción tubular de Fosfatos RTP (176). Anexo 4

Se han establecido los valores normales del  $TmPO_4/GFR$  entre 2.5 y 4.2 mg/100 ml (177) en adultos, mientras que en niños y adolescentes éstos valores están aumentados (178,179)

El  $TmPO_4/GFR$  está influenciado por la PTH: disminuyendo en el hiperparatiroidismo y aumentando en el hipoparatiroidismo, en éste sentido el  $TmPO_4/GFR$  parece ser el parámetro más sensible de la actividad de la PTH ,pues con niveles bajos de PTH se observan ya cambios en el  $TmPO_4/GFR$  cuando aún no se han modificado el AMPc sanguíneo ni el urinario (180).

También modifican sus cifras: aumentándolas la calcitonina, los estrógenos, las hormonas esteroideas y la deplección de potasio; entre los que las aumenta tenemos la GH, la tirotoxicosis y la vitamina D (181).

## RADIOLOGIA

El método de medida de la masa ósea utilizados en este estudio fue la densitometría radiológica cuantitativa digital, y para el diagnóstico de la litiasis se empleó la Urografía intravenosa y la Ecografía.

### Densitometría ósea

Se utilizó un densitómetro marca Hologic modelo QDR-1000. Con él se realizaron las determinaciones en proyección AP a nivel de columna lumbar (L1-L4) y cadera derecha (cuello, región trocantérea, intertrocantérea, triángulo de Ward). (Figura 10.11), y posteriormente los valores obtenidos (Figura 12,13).

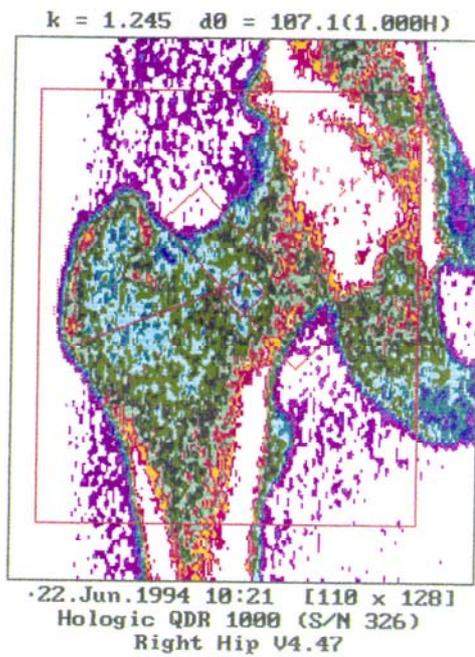
Diariamente se llevaba a cabo controles de calibrado con el Phantom o simulador de columna y semanalmente de cadera. Los resultados se enviaron periódicamente al servicio técnico para su comprobación.

Durante el transcurso del estudio el equipo fue sometido a un control intermáquina en el que intervinieron varios densitómetros. Esta prueba consistió en la realización de una densitometría a un Gold Phantom que fue siempre el mismo para todos los densitómetros.

Además se realizó otro control mediante la determinación de diez medidas consecutivas a uno de los Phantom, para determinar lo más exactamente posible el error in vitro de la medida.

El CV en el QDR osciló entre 0.6-0.8% y 3.6-11.2% para columna lumbar y cadera, respectivamente.

HOSP. INSULAR-UNIDAD METABOLICA OSEA



A12149306 Tue 14.Dec.1993 12:35  
Name: PEREZ ALONSO ESTEBAN  
Comment: EPIDEMIOLOGICO  
I.D.: 0212 Sex: M  
S.S.#: - - Ethnic: C  
ZIPCode: 223385 Height: 199.00 cm  
Scan Code: CC Weight: 98.00 kg  
BirthDate: 08.Oct.56 Age: 37  
Physician: DR. SOSA  
Image not for diagnostic use

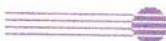
TOTAL BMD CV 1.0%

C.F. 0.999 1.032 1.000

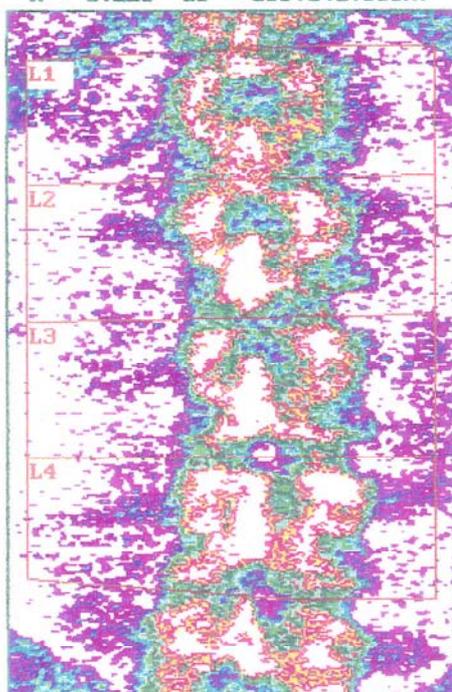
Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (grams)	BMD (gms/cm <sup>2</sup> )
Neck	6.68	6.35	0.949
Troch	14.00	11.86	0.847
Inter	29.44	35.78	1.215
TOTAL	50.13	53.99	1.077
Ward's	1.09	0.75	0.686

Midline (116,140)-( 36, 66)  
Neck 59 x 16 at [-29, 11]  
Troch -20 x 49 at [ 0, 0]  
Ward's 11 x 11 at [-3, 41]



  
HOLOGIC

Hologic TNSI II OP-UNIDAD METABOLICA OSEA  
 k = 1.226 d0 = 105.1(1.000H)



A12149305 Tue 14.Dec.1993 12:21  
 Name: PEREZ ALONSO ESTEBAN  
 Comment: EPIDEMIOLOGICO  
 I.D.: 0212 Sex: M  
 S.S.#: - - Ethnic: C  
 ZIPCode: 223385 Height: 199.00 cm  
 Scan Code: CC Weight: 98.00 kg  
 BirthDate: 08.Oct.56 Age: 37  
 Physician: DR. SOSA  
 Image not for diagnostic use

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 0.999 1.032 1.000

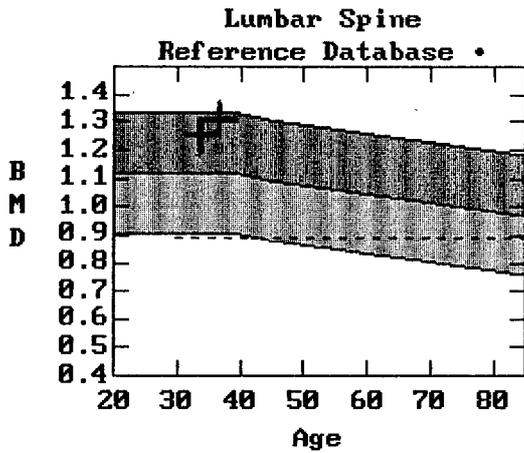
Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (grams)	BMD (gms/cm <sup>2</sup> )
L1	19.60	22.52	1.149
L2	21.10	28.01	1.328
L3	21.02	26.33	1.253
L4	23.05	30.32	1.315
TOTAL	84.77	107.18	1.264

14.Dec.1993 12:51 [119 x 164]  
 Hologic QDR 1000 (S/N 326)  
 Lumbar Spine V4.47



Figura 11.

HOSP. INSULAR-UNIDAD METABOLICA OSEA



A12149305 Tue 14.Dec.1993 12:21  
 Name: PEREZ ALONSO ESTEBAN  
 Comment: EPIDEMIOLOGICO  
 I.D.: 0212 Sex: M  
 S.S.#: - - Ethnic: C  
 ZIPCode: 223385 Height: 199.00 cm  
 Scan Code: CC Weight: 98.00 kg  
 BirthDate: 08.Oct.56 Age: 37  
 Physician: DR. SOSA

BMD(L2-L4) = 1.299 g/cm<sup>2</sup>

Region	BMD	T(30.0)	Z
L1	1.149	+1.28 114%	+1.28 114%
L2	1.328	+2.12 121%	+2.12 121%
L3	1.253	+1.36 114%	+1.36 114%
L4	1.315	+1.55 115%	+1.55 115%
L2-L4	1.299	+1.67 117%	+1.67 117%

♦ Age and sex matched

T = peak bone mass

Z = age matched

TK 25 Oct 91

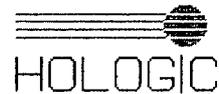
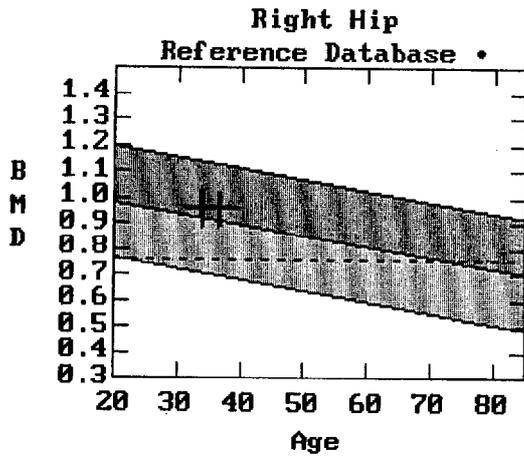


Figura 12

HOSP. INSULAR-UNIDAD METABOLICA OSEA



A12149306 Tue 14.Dec.1993 12:35  
 Name: PEREZ ALONSO ESTEBAN  
 Comment: EPIDEMIOLOGICO  
 I.D.: 0212 Sex: M  
 S.S.#: - - Ethnic: C  
 ZIPCode: 223385 Height: 199.00 cm  
 Scan Code: CC Weight: 98.00 kg  
 BirthDate: 08.Oct.56 Age: 37  
 Physician: DR. SOSA

BMD(Neck[R]) = 0.949 g/cm<sup>2</sup>

Region	BMD	T	Z
Neck	0.949	-0.27 97% (20.0)	+0.40 105%
Troch	0.847	+0.46 106% (20.0)	+0.74 111%
Inter	1.215	-0.19 98% (20.0)	+0.17 102%
TOTAL	1.077	+0.04 100% (20.0)	+0.42 105%
Ward's	0.686	-1.22 82% (20.0)	-0.31 95%

◆ Age and sex matched

T = peak bone mass

Z = age matched

TK 25 Oct 91



Figura 13

### **Urograma simple. Urografía intravenosa. Ecografía**

Donde se objetivó la presencia de cálculo o no, así como su localización (182).

### **3.- EVALUACION TRAS EL TRATAMIENTO :**

Se hizo el seguimiento a los seis meses de iniciado el protocolo, tras un tratamiento dirigido a corregir los trastornos metabólicos hallados, según se observa en la tabla 3.

Al final de éste período se realizaron de nuevo las siguientes pruebas:

- a.- Hematología
- b.- Bioquímica
- c.- Orina elemental
- d.- Orina 24 horas, con estudio de hidroxiprolina, ácido úrico, citrato, oxalato, calcio y fósforo
- e.- Estudio hormonal, con determinación de PTH, calcitonina, y Gla.
- d.- Estudio densitométrico

### **4.- ANALISIS ESTADISTICO**

El estudio estadístico se efectuó en un ordenador PC-compatible, utilizándose el programa SPSS ( Statistical Package for the Social Sciences).

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas seguían o no una distribución normal. Cuando así era, se empleó el análisis de la varianza y la prueba de la t de Student, mientras que en

---

las variables que no seguían una distribución normal se empleó la prueba de Mann-Wihney para la comparación entre grupos.

Para estudiar si existía o no asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de independencia de la Ji-cuadrado, aplicando la corrección de Yates y en las tablas de 2x2 se utilizó la prueba exacta de Fisher. El estudio de correlación se efectuó utilizando la prueba de correlación de Pearson cuando las variables seguían una distribución normal y la prueba de Spearman cuando no lo hacían.

Estableciéndose en todos los casos el nivel de significación en el 5% ( $p < 0.05$ ).

# RESULTADOS

## RESULTADOS

	N	%
VARONES	29	48.3
MUJERES	31	51.7

TABLA 1  
Proporción de sexo

TOTAL	VARONES	MUJERES	p
43.1 ± 11.3	40.2 ± 12.4	45.9 ± 9.6	N.S.

TABLA 2  
Edad que presentaron los pacientes en la primera visita a la Unidad

# UROLITIASIS

## SEXO

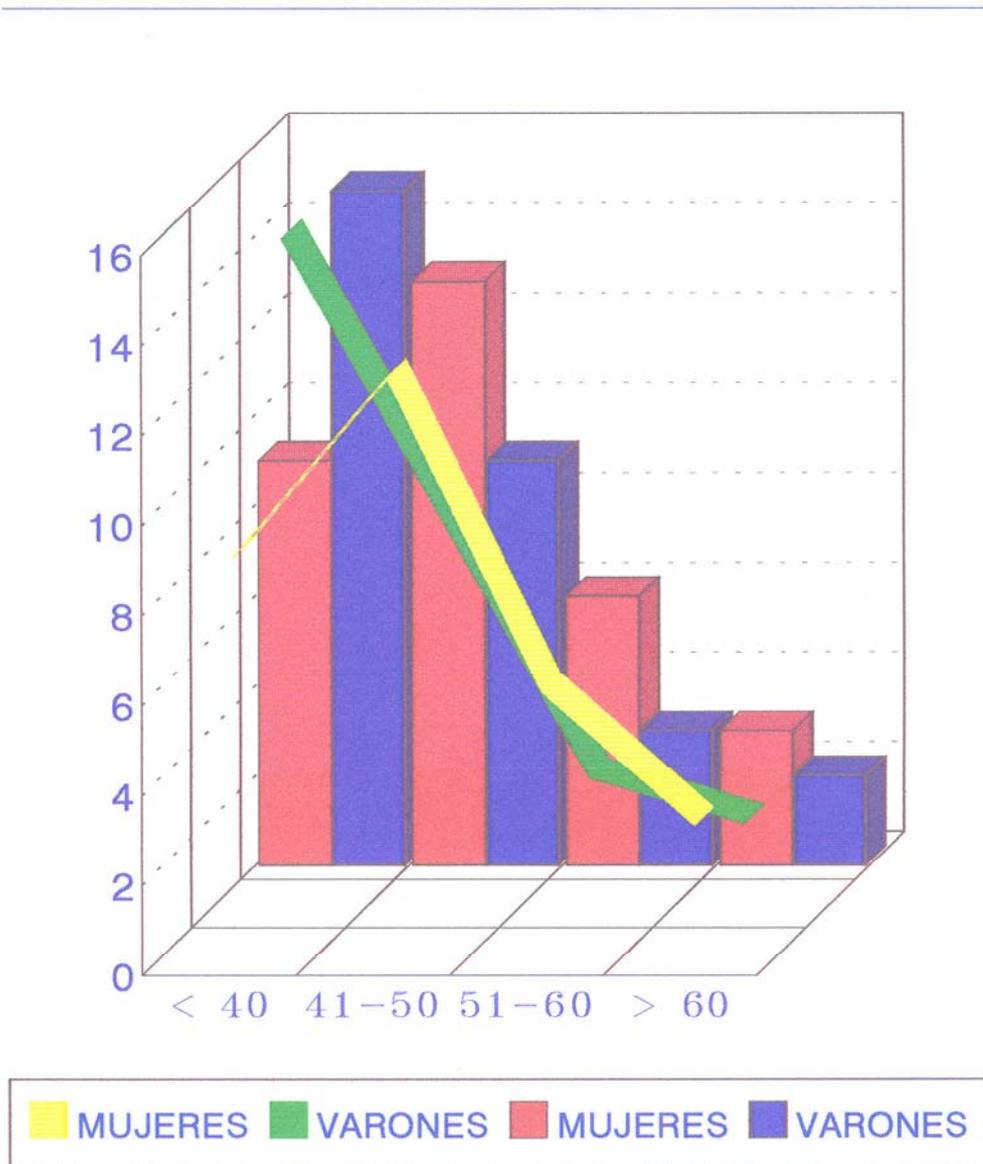


Figura 14

	NUMERO	%
<b>MENOS DE 40 AÑOS</b>	24	40
<b>41 - 50 AÑOS</b>	22	36.7
<b>51 - 60 AÑOS</b>	9	15
<b>MAS DE 60 AÑOS</b>	5	8.3

**TABLA 3**  
Distribución por edades en la primera visita.

	MUJERES	VARONES
<b>MENOS DE 40 AÑOS</b>	9	15
<b>41 - 50 AÑOS</b>	13	9
<b>51 - 60 AÑOS</b>	6	3
<b>MAS DE 60 AÑOS</b>	3	2
<b>TOTALES</b>	31	29

**TABLA 4**  
Distribución por edades y sexos en la primera visita.

	ANTECEDENTES	SIN ANTECEDENTES
<b>PADRES</b>	14	46
<b>TIOS</b>	1	59
<b>HERMANOS</b>	17	43
<b>HIJOS</b>	5	45

**TABLA 5**  
Antecedentes familiares relacionados con el parentesco

# UROLITIASIS

## ANTECEDENTES PATOLOGICOS

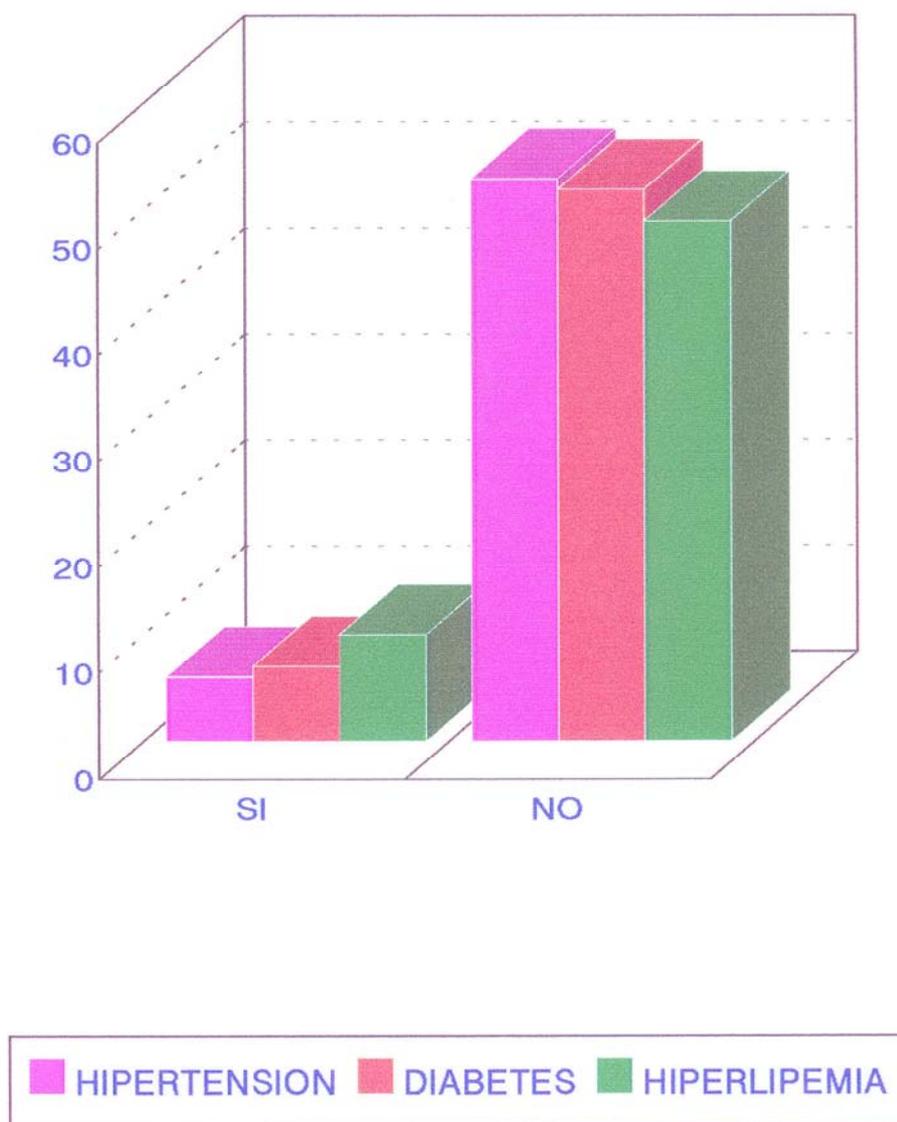


Figura 15

	SANOS	UROLITIA-SIS	p
TALLA (cm)	1.67 ± 7.8	1.71 ± 0.09	p < 0.05
PESO (Kg)	79.4 ± 14.5	79.1 ± 10	N.S.
S.CORP. (m <sup>2</sup> )	1.67 ± 0.2	1.69 ± 0.4	p < 0.01
I.Q.(Kg/m <sup>2</sup> )	28.3 ± 5.1	26.8 ± 2.6	N.S.

TABLA 6

Parámetros antropométricos de una población de hombres sanos, con respecto a la población afecta de Urolitiasis del mismo sexo.

	SANOS	UROLITIA-SIS	p
F. ALCALINA (U/l)	76.3 ± 32.9	76 ± 29.9	N.S.
GLA (Microg/ml)	6.6 ± 4.3	11.7 ± 9.3	p < 0.01
FATR (U/l)	3.2 ± 1.4	3.5 ± 1.04	N.S.
OHP (mg/24h)	42.5 ± 33.2	45.6 ± 23	N.S.
CALCIURIA (mg/24h)	214.4 ± 99.7	310 ± 139	p < 0.01

Tabla 7

Parametros de remodelamiento óseo en una población sana de hombres, con respecto a una población del mismo sexo afecta de Urolitiasis.

	SANOS	UROLITIA-SIS	p
<b>CITRATO (mg/24h)</b>	432.3 ± 265.3	448.7 ± 221.4	N.S.
<b>CALCIURIA (mg/24h)</b>	214.4 ± 99.7	310 ± 139	p < 0.01
<b>URICOSURIA (mg/24h)</b>	773.7 ± 701	847.4 ± 456.2	N.S.
<b>OXALATO (mg/24h)</b>	17.2 ± 12.3	18.6 ± 9.7	N.S.

Tabla 8

Parámetros bioquímicos estudiados en la Urolitiasis en una población sana de varones y en una población afecta de la enfermedad.

	SANOS	UROLITIA-SIS	p
<b>FOSFATURIA (mg/24h)</b>	1065 ± 1169	1162 ± 503	N.S.
<b>Cl P</b>	11.5 ± 6.3	12.3 ± 5.8	N.S.
<b>CIP/CICr</b>	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	N.S.
<b>TmPO4/GFR</b>	2.9 ± 0.7	3.1 ± 0.8	N.S.
<b>RTP (%)</b>	81	83	N.S.

Tabla 9

Manejo renal del Fosfato en varones

# UROLITIASIS CALCIURIA

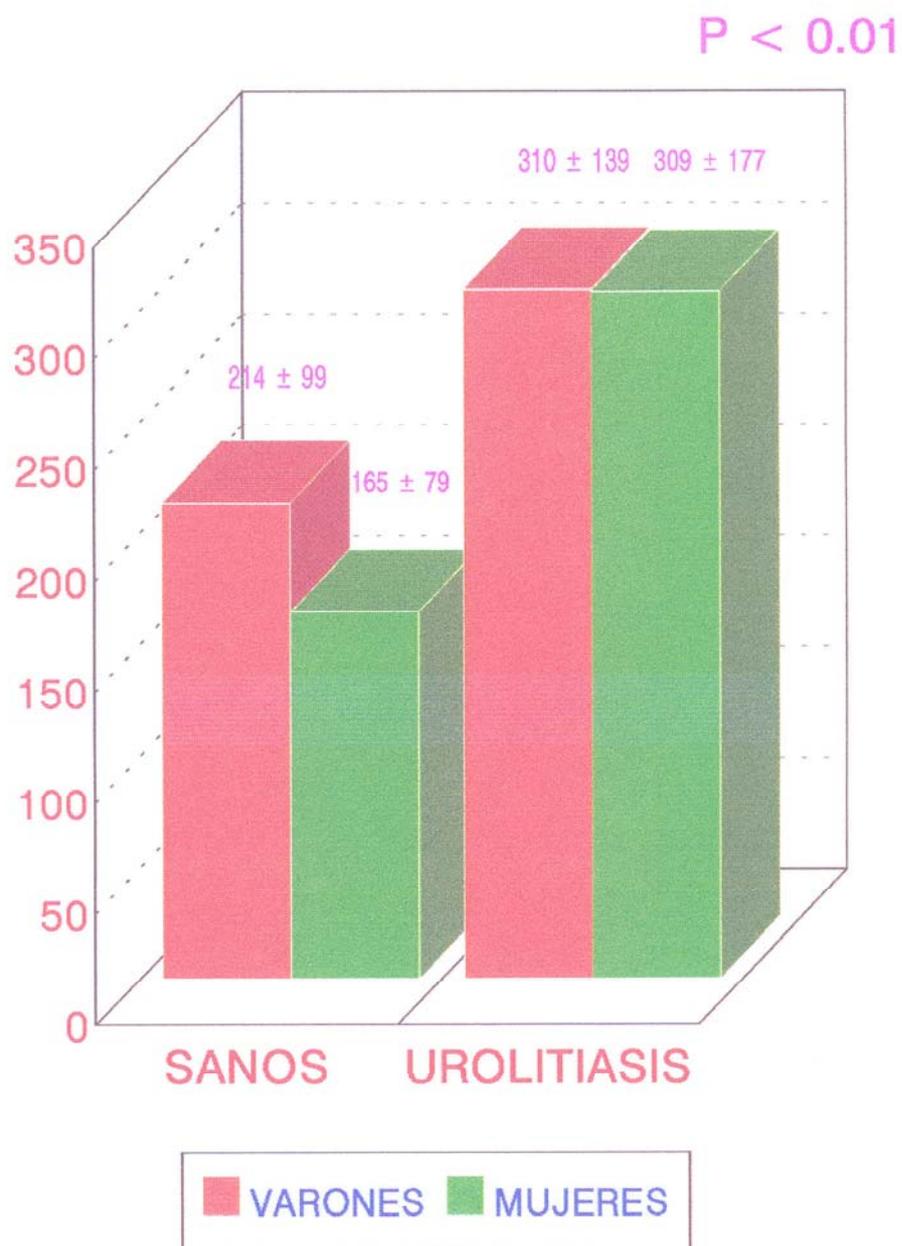


Figura 16

	<b>SANOS</b>	<b>UROLITIASIS</b>	<b>p</b>
<b>CALCIO (mg/dl)</b>	9.4 ± 0.5	9.5 ± 0.6	N.S.
<b>FOSFORO (mg/dl)</b>	3.3 ± 0.6	3.6 ± 0.6	N.S.
<b>P. TOTALES (g/dl)</b>	7.3 ± 0.5	7.4 ± 0.4	N.S.
<b>CREATININA (mg/dl)</b>	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	N.S.
<b>CALCIO CORREGIDO</b>	9.4 ± 0.7	9.5 ± 0.4	N.S.

Tabla 10  
Bioquímica sérica en varones

	<b>SANOS</b>	<b>UROLITIASIS</b>	<b>p</b>
<b>COLESTEROL (mg/dl)</b>	229.9 ± 48	235 ± 59.7	N.S.
<b>TGD (mg/dl)</b>	135.5 ± 53.5	165 ± 111.1	N.S.
<b>HDL (mg/dl)</b>	51.9 ± 14	46.8 ± 9.5	N.S.
<b>LDL (mg/dl)</b>	154 ± 40.8	157.3 ± 55	N.S.
<b>VLDL (mg/dl)</b>	27.1 ± 10.7	33 ± 22.2	N.S.

Tabla 11  
Parámetros de lípidos plasmáticos en varones

	SANOS	UROLITIASIS	p
<b>MEDIA LUMBAR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1.04 ± 0.2	0.99 ± 0.1	N.S.
<b>MEDIA FEMUR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0.95 ± 0.1	0.95 ± 0.1	N.S.

Tabla 12  
Densitometría en los varones

	SANOS	UROLITIA- SIS	p
<b>PARATHORMONA (pg/ml)</b>	31.8 ± 13	26.6 ± 10.6	N.S.(*).
<b>CALCITONINA (pg/ml)</b>	10.6 ± 6.1	10.1 ± 5.4	N.S.

Tabla 13  
Parámetros hormonales en varones  
(\*). p < 0.1

**POBLACION DE MUJERES SANAS EN COMPARACION  
CON UROLITIASIS**

	SANAS	UROLITIASIS	P
TALLA (cm)	1.56 ± 6.3	1.60 ± 6	p < 0.001
PESO (Kg)	69 ± 11	72.4 ± 10.1	N.S.
S.CORP. (m <sup>2</sup> )	1.55 ± 0.1	1.61 ± 0.1	p < 0.01
I.Q.(Kg/m <sup>2</sup> )	28.06 ± 4.4	28.3 ± 4.6	N.S.

**TABLA 14**

Parámetros antropométricos de una población de mujeres sanas,  
con respecto a la población afecta de Urolitiasis del mismo sexo.

	SANAS	UROLITIASIS	p
F. ALCALINA (U/l)	71.1 ± 28	79.3 ± 19.7	N.S.
GLA (Microg/ml)	7.7 ± 5	9 ± 4.9	p < 0.01
FATR (U/l)	3.1 ± 1.3	3.2 ± 1.1	N.S.
OHP (mg/24h)	40.5 ± 21.3	43.6 ± 17.2	N.S.
CALCIURIA (mg/24h)	165.4 ± 79.5	309.8 ± 177	p < 0.001

**Tabla 15**

Parametros de remodelamiento óseo en una población sana de mujeres,  
con respecto a una población del mismo sexo afecta de Urolitiasis.

	SANAS	UROLITIASIS	p
<b>CITRATO (mg/24h)</b>	421.5 ± 224	440.5 ± 357	N.S.
<b>CALCIURIA (mg/24h)</b>	165.4 ± 79.5	309.8 ± 177	p < 0.001
<b>URICOSURIA (mg/24h)</b>	431.6 ± 180.4	602 ± 298	p < 0.01
<b>OXALATO (mg/24h)</b>	15.9 ± 10.3	17.3 ± 11.4	N.S.

Tabla 16

Parámetros bioquímicos estudiados en la Urolitiasis en una población sana de mujeres y en una población afectada de la enfermedad.

	SANAS	UROLITIASIS	p
<b>FOSEATURIA (mg/24h)</b>	719.7 ± 289	915 ± 393	P < 0.05
<b>CI P</b>	12.5 ± 5.6	17.7 ± 8.3	p < 0.01
<b>CIP/CICr</b>	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	N.S.
<b>TmPO4/GFR</b>	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.7	N.S.
<b>RTP (%)</b>	77	81	N.S.

Tabla 17

Manejo renal del Fosfato en mujeres

	SANAS	UROLITIASIS	p
<b>CALCIO ( mg/dl)</b>	9.4 ± 0.4	9.5 ± 0.6	N.S.
<b>FOSFORO (mg/dl)</b>	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.4	N.S.
<b>P. TOTALES (g/dl)</b>	7.4 ± 0.4	7.2 ± 0.4	N.S.
<b>CREATININA (mg/dl)</b>	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	N.S.
<b>CALCIO CORREGIDO</b>	9.2 ± 0.6	9.3 ± 0.5	N.S.

Tabla 18  
Bioquímica sérica en mujeres

	SANAS	UROLITIASIS	p
<b>COLESTEROL (mg/dl)</b>	248.9 ± 44	225.2 ± 52	P < 0.01
<b>TGD (mg/dl)</b>	117.9 ± 45.8	120.9 ± 72	N.S.
<b>HDL (mg/dl)</b>	60.2 ± 12.2	56.9 ± 15.7	N.S.
<b>LDL (mg/dl)</b>	165.4 ± 35.3	147.7 ± 36	P < 0.01
<b>VLDL (mg/dl)</b>	23.6 ± 9.2	24.1 ± 14.3	N.S.

Tabla 19  
Parámetros de lípidos plasmáticos en mujeres

# UROLITIASIS LIPIDOS MUJERES

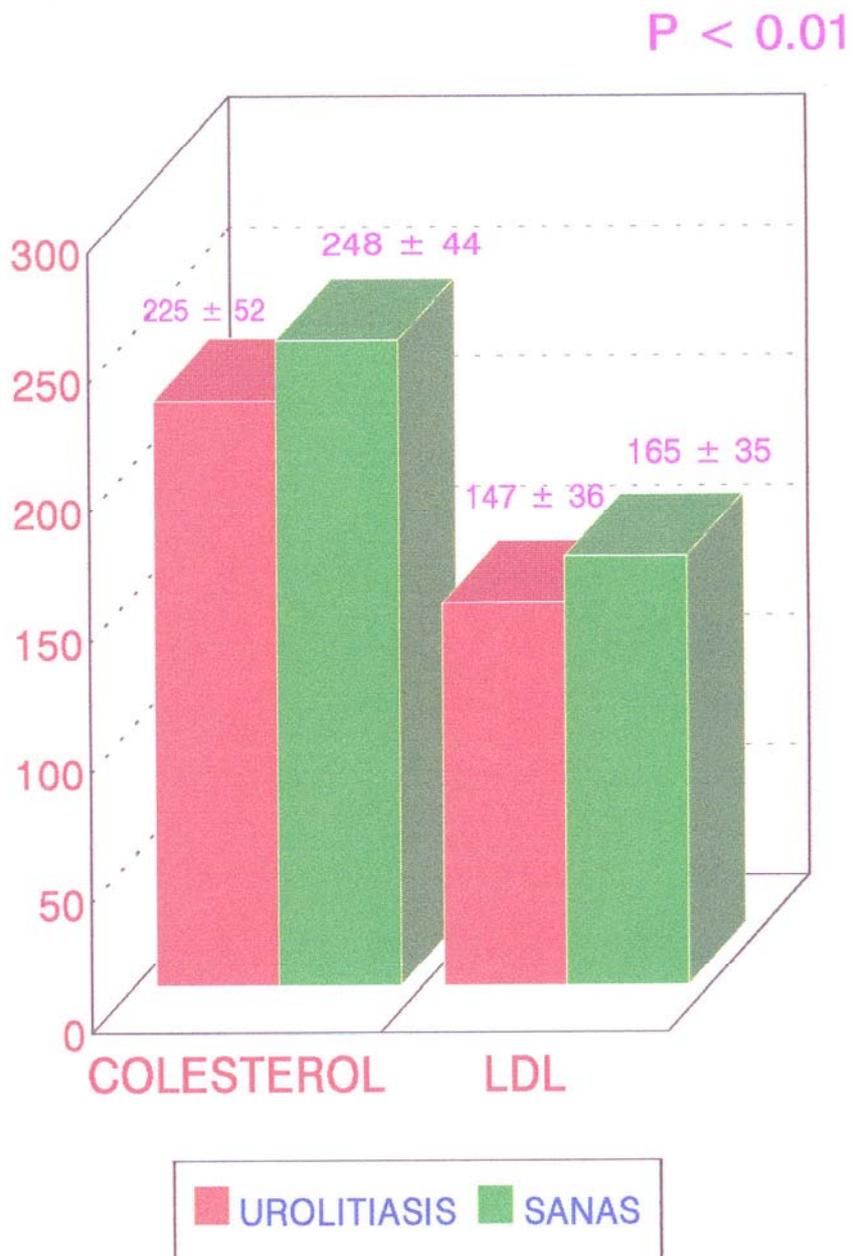


Figura 17

	MENOPAUSICA	NO MENOPAUSICA	p
COLESTEROL (mg/dl)	225.4 ± 74.35	225.2 ± 43.6	N.S.
LDL (mg/dl)	149 ± 40.7	147.1 ± 35	N.S.

TABLA 20

Lípidos plasmáticos según la menopausia

	SANAS	UROLITIASIS	p
MEDIA LUMBAR (gr/cm <sub>2</sub> )	0.915 ± 0.1	1.015 ± 0.17	P < 0.001
MEDIA FEMUR (gr/cm <sup>2</sup> )	0.835 ± 0.12	0.855 ± 0.12	N.S.

Tabla 21

Densitometría en los mujeres

	SANAS	UROLITIASIS	p
PARATHORMONA (pg/ml)	34.1 ± 11.8	35 ± 12.9	N.S.
CALCITONINA (pg/ml)	9.4 ± 11	6.9 ± 4.3	N.S.

Tabla 22

Parámetros hormonales en mujeres

# UROLITIASIS

## DENSITOMETRIA MUJERES

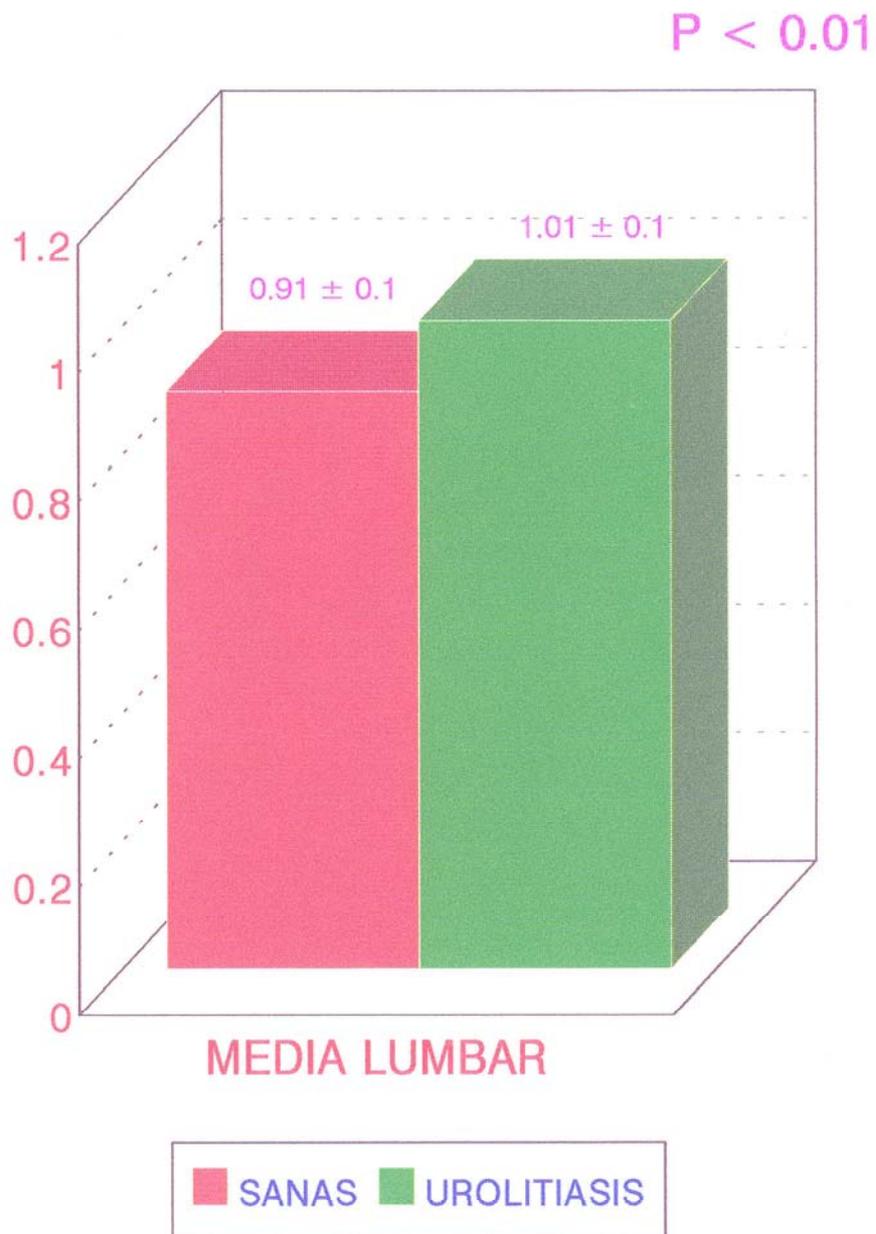


Figura 18

## PARAMETROS ESTUDIADOS EN RELACION AL SEXO

	TOTAL	VARONES(V)	MUJERES(M)	p [V y M]
TALLA (m.)	1.65 ± 0.09	1.71 ± 0.1	1.60 ± 0.1	P < 0.001
PESO (Kg.)	75.7 ± 10.5	79.1 ± 10	72.4 ± 10	p < 0.05
SUP.CORP(m <sup>2</sup> )	1.69 ± 0.1	1.77 ± 0.1	1.61 ± 0.1	p < 0.001
I.Q.(kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 3.9	26.8 ± 2.6	28.3 ± 4.6	N.S.
SOBREPESO(kg)	152.3 ± 28	167.6 ± 9	160.9 ± 10	p < 0.05

TABLA 23

Valores de los distintos parámetros antropométricos, así como del Índice de Quetelet (I.Q.), y del sobrepeso.

	VARONES	MUJERES	p
FATR (U/l)	3.5 ± 1.04	3.2 ± 1.4	N.S.
OHP (mg/24h)	45 ± 23	35.2 ± 19	N.S.(*)
F.ALICALINA (U/l)	76 ± 29.9	71.1 ± 28	N.S.
CALCIURIA (mg/24H)	310.3 ± 139	309.8 ± 177	N.S.
GLA (Microg/ml)	11.7 ± 8.8	9 ± 4.9	N.S.

Tabla 24

Valores de los parámetros de Remodelamiento óseo, en relación al sexo.

(\*) p < 0.1

	VARONES	MUJERES	p
<i>CITRATO (mg/24h)</i>	484.5 ± 305	440.5 ± 357	N.S.
<i>OXALATO (mg/24h)</i>	17.7 ± 11.9	14.7 ± 10.2	N.S.
<i>CALCIURIA (mg/24h)</i>	310.3 ± 139	309.8 ± 177	N.S.
<i>URICOSURIA (mg/24h)</i>	847.4 ± 456.2	602 ± 298	N.S.

**Tabla 25**  
Valores de los parámetros de Urolitiasis según sexos  
en los pacientes afectos de la enfermedad

	VARONES	MUJERES	p
Cl P	22.7 ± 10	17.7 ± 8.3	p < 0.05
Cl P/ClCr	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	N.S.
TmPO <sub>4</sub> /GFR	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.7	N.S.
FOSFATURIA (mg/24h)	1162 ± 503	915 ± 393	p < 0.05
RTP (%)	79	81	N.S.

**Tabla 26**  
Parámetros del manejo renal del Fosfato en relación al sexo,  
en los pacientes afectos de Urolitiasis.

	VARONES	MUJERES	p
<b>CALCEMIA ( mg/dl)</b>	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.6	N.S.
<b>FOSFATEMIA (mg/dl)</b>	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.4	N.S.
<b>PROTEINAS TOTALES (g/dl)</b>	7.4 ± 0.4	7.2 ± 0.4	N.S.
<b>CREATININA (mg/dl)</b>	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	N.S.
<b>CALCIO CORREGIDO</b>	9.5 ± 0.4	9.3 ± 0.5	N.S.

**Tabla 27**  
Parámetros bioquímicos entre los sexos afectados de Urolitiasis

	VARONES	MUJERES	p
<b>COLESTEROL (mg/dl)</b>	235 ± 59.7	225.2 ± 52	N.S
<b>TGD (mg/dl)</b>	165 ± 111	120.9 ± 72	N.S.
<b>HDL (mg/dl)</b>	46.8 ± 9.5	56.9 ± 15.7	p < 0.01
<b>LDL (mg/dl)</b>	157.3 ± 55	147.7 ± 36	N.S.
<b>VLDL (mg/dl)</b>	33 ± 22.2	24.1 ± 14.3	N.S.

**Tabla 28**  
Valores plasmáticos de los lípidos en la población litiasica, distribuidos por sexos.

	VARONES	MUJERES	p
MEDIA LUMBAR (gr/cm <sup>2</sup> )	0.989 ± 0.10	1.015 ± 0.17	N.S.
MEDIA FEMUR (gr/cm <sup>2</sup> )	0.956 ± 0.12	0.855 ± 0.12	p < 0.01

Tabla 29  
Medias densitométricas de la población afecta de Urolitiasis, distribuidos por sexos.

	VARONES	MUJERES	p
PARATHORMONA (pg/ml)	26.6 ± 10.6	35 ± 12.9	P < 0.05
CALCITONINA (pg/ml)	10.1 ± 5.4	6.9 ± 4.3	N.S.

Tabla 30  
Parámetros hormonales en la población con litiasis, en relación al sexo

# UROLITIASIS

## ALTERACIONES METABOLICAS



HCl: HIPERCALCIURIA IDIOPATICA  
 HpC: HIPOCITRATURIA  
 HPU: HIPERURICOSURIA

Figura 19

### ESTUDIO METABOLICO EN RELACION AL TIPO DE HIPERCALCIURIA

	BASAL	SOBRECARGA	P
ABSORTIVAS	0.17 ± 0.12	0.43 ± 0.24	p < 0.001
RENALES	0.17 ± 0.12	0.27 ± 0.22	N.S.

Tabla 31

Prueba de Sobrecarga de calcio, para diferenciar los tipos de hipercalciuria.

	ABSORTIVAS	RENALES	p
OHP (mg/24h)	37.5 ± 19.4	55.6 ± 27.3	p < 0.05
F. ALCALINA (U/l)	71 ± 26.5	83.3 ± 41.8	N.S.
FATR (U/l)	3.2 ± 1.2	4 ± 0.8	N.S.
GLA (microg/ml)	9.7 ± 6.8	12.5 ± 9.7	N.S.
CALCIURIA (mg/24h)	318.2 ± 170.4	375.4 ± 127.6	N.S.

Tabla 32

Parámetros de remodelamiento óseo en los pacientes afectos de Urolitiasis, según el tipo de hipercalciuria que presentaban.

	ABSORTIVAS	RENALES	P
<b>CALCIURIA (mg/24h)</b>	318.2 ± 170.4	375.4 ± 127.6	N.S.
<b>URICOSURIA (mg/24h)</b>	41.2 ± 25.9	45.1 ± 0.9	N.S.
<b>OXALURIA (mg/24h)</b>	14.7 ± 7.9	13.4 ± 11.9	N.S.
<b>CITRATURIA (mg/24h)</b>	439.8 ± 366.8	451 ± 245.5	N.S.

**Tabla 33**  
Parámetros bioquímicos urinarios en los pacientes con Urolitiasis, según el tipo de hipercalcemia.

	ABSORTIVAS	RENALES	P
<b>Cl P</b>	19.3 ± 9.6	25.1 ± 10	N.S.
<b>FOSFATURIA (mg/24h)</b>	3.5 ± 0.7	3.7 ± 0.6	N.S.
<b>Cl P/Cl Cr</b>	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	N.S.
<b>TmPO<sub>4</sub> / GFR</b>	2.9 ± 0.8	2.8 ± 0.6	N.S.
<b>RTP (%)</b>	77	79	N.S.

**Tabla 34**  
Manejo renal del Fosfato según el tipo de hipercalcemia.

	ABSORTIVAS	RENALES	p
<b>CALCEMIA (mg/dl)</b>	9.4 ± 0.6	9.7 ± 0.6	N.S.
<b>FOSFATEMIA (mg/dl)</b>	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.4	N.S.
<b>P. TOTALES (g/dl)</b>	7.3 ± 0.4	7.2 ± 0.6	N.S.
<b>CREATININA (mg/dl)</b>	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	N.S.
<b>CALCIO CORREGIDO</b>	9.2 ± 0.5	9.5 ± 0.5	N.S.

Tabla 35  
Bioquímica sérica según el tipo de hipercalcemia.

	ABSORTIVAS	RENALES	p
<b>MEDIA LUMBAR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0.99 ± 0.14	0.99 ± 0.14	N.S.
<b>MEDIA FEMUR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0.88 ± 0.14	0.93 ± 0.13	N.S.

Tabla 36  
Valores de la media densitométrica, dependiendo del tipo de hipercalcemia.

	ABSORTIVAS	RENALES	
PARATHORMONA (pg/ml)	32.3 ± 12.8	25.4 ± 11.8	N.S.
CALCITONINA (pg/ml)	9.8 ± 9	7.9 ± 5.9	N.S.

Tabla 37  
Parámetros hormonales según el tipo de hipercalcemia.

	ABSORTIVAS	RENALES	p
COLESTEROL (mg/dl)	221.2 ± 35.1	214.1 ± 69.7	N.S.
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	125.6 ± 80.4	217.1 ± 137	N.S.
HDL (mg/dl)	52.8 ± 13.8	50.2 ± 17.2	N.S.
LDL (mg/dl)	150.7 ± 41.5	152.7 ± 59.8	N.S.
VLDL (mg/dl)	25.12 ± 16	43.4 ± 27.4	N.S.

Tabla 38  
Lípidos plasmáticos en los pacientes afectados de Urolitiasis,  
según el tipo de hipercalcemia.

**ESTUDIO METABOLICO ENTRE LA PRIMERA VISITA Y LA PRIMERA REVISION A LOS 6 MESES.**

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>CALCIURIA (mg/24h)</b>	310 ± 158	219.2 ± 120	p < 0.01
<b>FATR (U/l)</b>	3.3 ± 1.2	3.1 ± 1.1	N.S.
<b>OHP (mg/24h)</b>	40.3 ± 21	36.7 ± 17	N.S.
<b>F. ALCALINA (U/l)</b>	73.5 ± 29	72 ± 32.7	N.S.
<b>GLA (Microg/ml)</b>	9.1 ± 8.6	9.2 ± 7.4	N.S.

**Tabla 39**

Parámetros de remodelamiento óseo en los pacientes entre la primera visita y la primera revision.

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>CITRATO (mg/24h)</b>	461.4 ± 331	444.6 ± 276	N.S.
<b>OXALATO (mg/24h)</b>	16.1 ± 11	16.3 ± 17.7	N.S.
<b>URICOSURIA (mg/24h)</b>	47.3 ± 18.2	39.7 ± 21.5	N.S.
<b>CALCIURIA (mg/24h)</b>	310 ± 158	219.2 ± 120	p < 0.01

**Tabla 40**

Bioquímica Urinaria de los pacientes entre la primera visita y la primera revisión

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
CI P	20.1 ± 9.8	19.2 ± 12	N.S.
CL P/CI Cr	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.09	N.S.
TmPO <sub>4</sub> /GFR	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.6	N.S.
FOSFATURIA (mg/24h)	1035 ± 463	1162 ± 503	N.S.
RTP (%)	78	82	N.S.

Tabla 41

Manejo renal de fosfato en la Urolitiasis.

En la primera visita y en la primera revisión a los seis meses de tratamiento.

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
COLESTEROL (mg/dl)	229.9 ± 56	217.1 ± 47	N.S.
TGD (mg/dl)	142.6 ± 95	134.1 ± 86	N.S.
HDL (mg/dl)	51.9 ± 13.8	50.3 ± 14.3	N.S.
LDL (mg/dl)	152.5 ± 46	145.8 ± 37	N.S.
VLDL (mg/dl)	28.5 ± 19	26.8 ± 17.2	N.S.

Tabla 42

Lípidos plasmáticos de los pacientes con Urolitiasis  
en la primera visita y en la primera revisión.

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>MEDIA LUMBAR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1.003 ± 0.14	0.990 ± 0.16	N.S.
<b>MEDIA FEMUR (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0.899 ± 0.13	0.902 ± 0.154	N.S.

Tabla 43  
Densitometría ósea de la población afectada de Urolitiasis

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>PARATHORMONA (pg/ml)</b>	27.2 ± 12.3	28.4 ± 10.3	N.S.
<b>CALCITONINA (pg/ml)</b>	9.7 ± 8.3	9.2 ± 5.3	N.S.

Tabla 44  
Parámetros hormonales de los afectados de Urolitiasis

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>PARATHORMONA (pg/ml)</b>	20.2 ± 9.02	21.6 ± 6.7	N.S.

Tabla 45

Parathormona en los varones con hipercalciuria de tipo renal

	1ª VISITA	1ª REVISION	p
<b>PARATHORMONA (pg/ml)</b>	28.2 ± 11.4	35.3 ± 10.9	p < 0.05

Tabla 46

Parathormona en los varones con hipercalciuria de tipo absortiva

	1º VISITA	1º REVISION	p
<b>CREATININURIA (mg/24h)</b>	102.3 ± 27.7	75.6 ± 28.9	p < 0.05
<b>FOSEFATURIA (mg/24h)</b>	75 ± 20	54 ± 19.6	p < 0.05
<b>OHP (mg/24h)</b>	55.6 ± 27.3	34.9 ± 18.1	p < 0.05

Tabla 47

Parámetros urinarios en los pacientes con hipercalciuria de tipo renal

	1° VISITA	1° REVISION	p
<b>CREATININURIA (mg/24h)</b>	65.4 ± 24.5	69.6 ± 23.7	N.S.
<b>FOSFATURIA (mg/24h)</b>	68 ± 15.3	59 ± 17.2	N.S.
<b>OHP (mg/24h)</b>	35.3 ± 22.6	41.5 ± 21.2	N.S.

Tabla 48

Parámetros urinarios en los pacientes con hipercalcemia de tipo absorptivo

	A	P	H	T	H	O	p
<b>UROLITIASIS</b>	0	14	18	1	5	1	N.S.
<b>HIPERCALCIURIA</b>	0	13	15	1	5	1	N.S.

Tabla 49

A: Abuelos P: Padres H: Hijos T: Tios H: Hermanos  
O: Otros

Relación familiar entre los afectos de Urolitiasis y de Hipercalcemia idiopática.

# UROLITIASIS

## TIPOS DE CALCULO

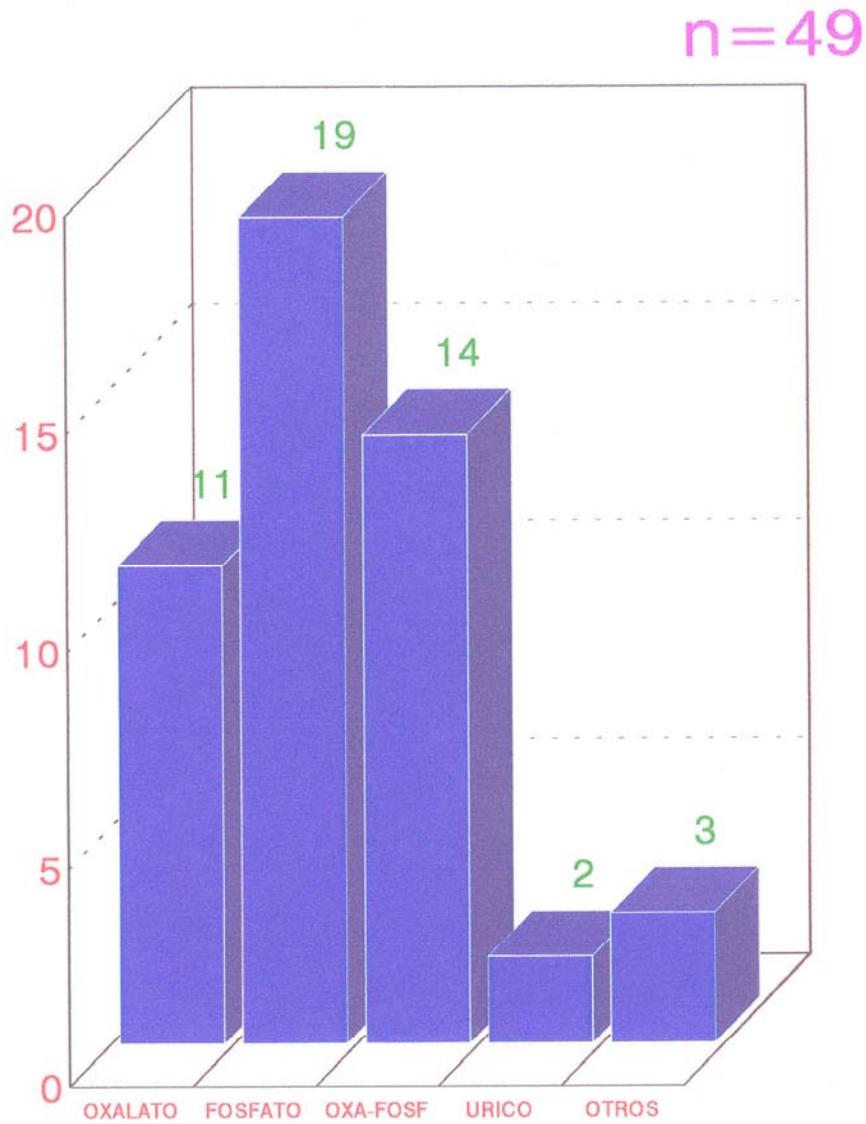
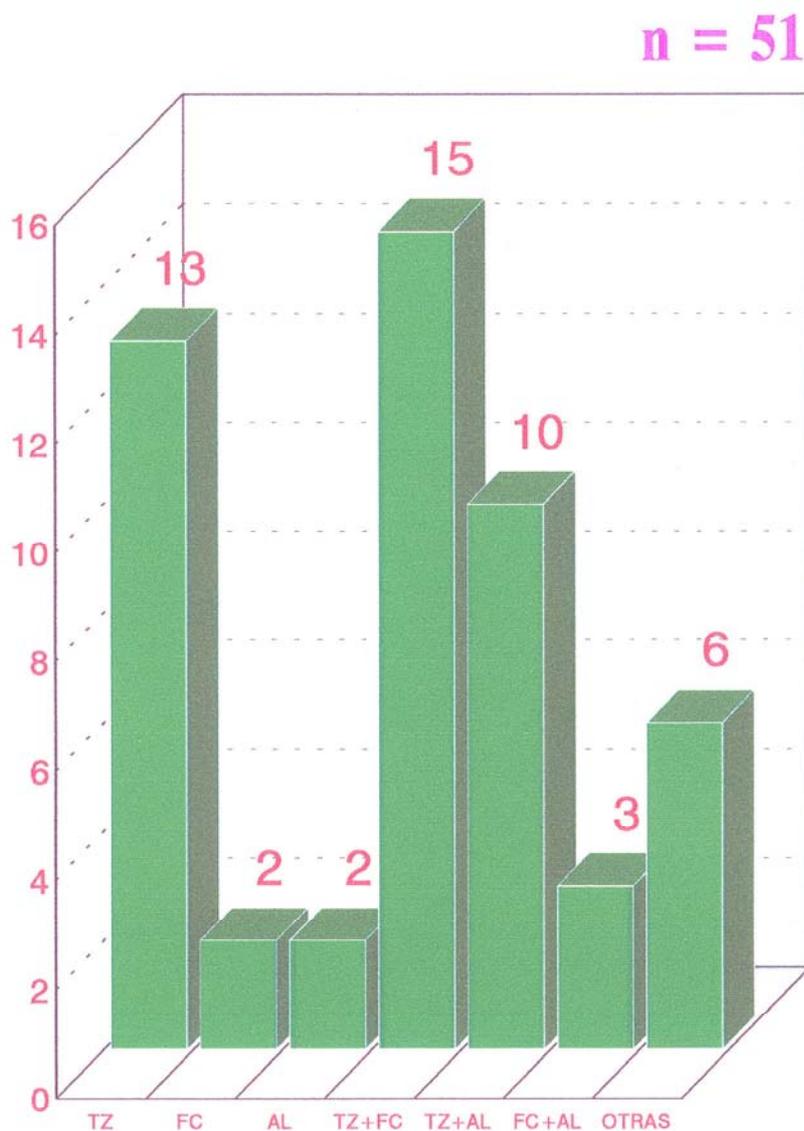


Figura 20

# UROLITIASIS TRATAMIENTO



TZ: TIAZIDAS

AL: ALOPURINOL

FC: FOSFATO  
CELULOSA  
MONOSODICO

Figura 21

# pth en relación a la edad



Figura 22

# DISCUSION

## DISCUSION

Para la realización de este trabajo hemos utilizado a un total de 60 pacientes de ambos sexos con una proporción muy similar entre los mismos, tal y como se observa en la tabla 1. En cuanto a la edad hemos obtenido una media global de 43.1 años y con 40.2 años los varones y 45.9 años en las mujeres respectivamente no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre la edad de ambos sexos, resultados que se muestran en la tabla 2. Donde si observamos diferencias fue al dividir por grupos de edades, tal como se observa en la Figura 1 y en la tabla 4, donde la mayor incidencia en mujeres se produce en el grupo de edad de 41-50 años, mientras que en los varones es en aquellos menores de 40 años.

Los pacientes fueron elegidos al azar, sin ningún tipo de selección previa para evitar sesgos y así fueron, incluyéndose sucesivamente en el protocolo a medida que iban siendo estudiados clínicamente por la unidad metabólica ósea del Hospital Insular.

Puede observarse en la tabla 3 que la mayor parte de los pacientes eran jóvenes, de menos de 50 años los cuales constituían mas de las 3/4 partes de los casos estudiados, apreciándose el máximo en menores de 40 años, los cuales conformaron el 40% de la totalidad de los pacientes, sin embargo cuando distribuimos el número de pacientes en relación al sexo se aprecia que en los varones es más frecuente en los menores de 40 años, mientras que en la década entre los 41 y 50 años aumenta en el grupo de mujeres. Ya en edades más avanzadas,(más de 60

años), las proporciones son similares.

Resultados similares a éstos han sido descritos por Pedrajas et al. y Torres et al.(10,12), aunque ellos encuentran una proporción de 1.36 mujeres por hombres, mientras que nosotros encontramos 1:1, por lo que la mayor incidencia que ellos observan en el grupo de edad superior a los 40 años, se debe a la mayor proporción de mujeres.

En cuanto a los antecedentes personales de los pacientes observamos que la diabetes y las hiperlipidemias son los más frecuentemente recogidos, no encuentra una mayor de hipertensión ni de diabetes que en el grupo de población sano (Figura 69). Esto no coincide con los resultados obtenidos por Bello I. et al, que encuentran mayor incidencia de hipertensión arterial en una población litiásica (199).

Los antecedentes familiares de Urolitiasis, se valoraron con respecto al grado de parentesco, objetivando que existe una mayor relación parental de la enfermedad cuando se trata de padres y hermanos, tal como muestra la tabla 5, también reseñamos la alta frecuencia de relación familiar en los varones, datos que coinciden con (24) (Anexo 5)

A continuación hemos comenzado a analizar los resultados primero en los varones, después en las mujeres, y seguidamente ambos juntos, comparando los resultados que hemos obtenido en los pacientes con urolitiasis con el grupo control sano. Así en la tabla 6 se objetiva que los pacientes varones afectos de urolitiasis tienen mayor estatura y mayor superficie corporal que los del grupo control sano, mientras que el peso y el Índice de Quetelet es similar, no hemos

encontrado en la bibliografía el hecho de que tener una mayor estatura predisponga a tener urolitiasis y estos hallazgos, aunque los hallamos encontrado no los creemos de especial significación clínica. Cuando en los varones comparamos los factores bioquímicos de remodelamiento óseo vemos que la fosfatasa alcalina, la FATR, y la Hidroxiprolinuria no muestran diferencias estadísticamente significativa con respecto a los controles pero si se objetivan diferencias en otros dos parámetros, el primero la osteocalcina, parámetro de formación ósea, que es una proteína formada por los osteoblastos y que en nuestros casos hemos encontrado un aumento de los niveles séricos de osteocalcina en los pacientes varones afectados de urolitiasis en comparación a los sujetos sanos. Esto pudiera traducir un mayor remodelamiento óseo en estos pacientes puesto que la osteocalcina aunque se considera un parámetro de formación ósea, otros autores la consideran más indicativa de remodelamiento óseo en su conjunto (200).

La calciuria de 24 horas en éste caso está más aumentada en los pacientes afectados de urolitiasis, pero en esta circunstancia no podemos considerarla como un parámetro de remodelamiento óseo, sino por el contrario precisamente el mecanismo fisiopatológico en la producción de urolitiasis, ya que todos éstos pacientes son hipercalciuricos.

Curiosamente en la tabla 8, al analizar los restantes parámetros relacionados fisiopatologicamente con la producción de urolitiasis, con la excepción de la calciuria, comentada anteriormente, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Citrato, Acido Urico y Oxalato en orina de 24 horas, entre los pacientes varones afectados de urolitiasis y los varones sanos. Esto

no deja de ser llamativo, puesto que es sabido que éstos parámetros influyen de alguna manera en la etiopatogenia de la urolitiasis (127,133,145), pero bien es sabido que éstos parámetros pueden actuar individualmente y que no todos los pacientes afectos de urolitiasis tienen por qué tener aumentado o disminuidos todos y cada uno de éstos parámetros. No obstante en algunas circunstancias debe tenerse en cuenta que las desviaciones estándar obtenidas son muy elevadas como al cifra de ácido úrico, tal como se ve en la tabla 8, y que depende del nivel en el que los autores empiezan a establecer el límite superior en la excreción de ácido úrico para considerar éste normal o elevado. Cuando por el contrario cuando lo que comparamos es el manejo renal del fosfato en los varones objetivamos que no existen diferencias significativas ni en la excreción de fósforo de 24 horas, ni en el aclaramiento de fosfato, ni en el aclaramiento de fosfato en relación al aclaramiento de creatinina, ni tampoco en la reabsorción tubular de fosfato, ni finalmente en la tasa máxima de filtración de fosfato en relación con la filtración glomerular, con lo cuál podemos concluir al menos inicialmente que en la patogenia de la urolitiasis en el varón el manejo renal del fosfato no juega ningún papel, dada la normalidad absoluta de todos sus índices. No obstante debe tenerse en cuenta, ya que como comentábamos con anterioridad en algunos casos concretos se ha hablado de una fuga renal del fosfato en el inicio de la hipercalcemia (193). y en algunos casos de hipofosfatemia (199), que nosotros tampoco hemos confirmado.

Otros aspectos analizados, desde el punto de vista bioquímico sérico en los varones con urolitiasis fueron los niveles de calcio, fósforo, proteínas totales,

creatinina, y calcio corregido en función de las proteínas totales, de acuerdo con la fórmula de Parheed, todo ello se observa en la tabla 10, y se aprecia que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos de ninguno de éstos parámetros. En cuanto a la fosforemia algunos autores (199), lo encuentran elevado en la población litiásica, debido como consecuencia de un hiperparatiroidismo secundario. Lo mismo se observa cuando estudiamos los lípidos plasmáticos, concretamente el colesterol, triglicéridos, fracciones del colesterol: HDL- colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de varones afectados de urolitiasis y el control sano, con lo cuál podemos decir que al menos inicialmente, que los varones afectados de urolitiasis no presentan alteraciones en los parámetros bioquímicos comentados, tanto desde el punto de vista del metabolismo mineral-óseo como del metabolismo lipídico.

Otro aspecto que hemos analizado además de los parámetros bioquímicos en sangre y orina tanto de remodelamiento óseo, como de función renal y lípidos plasmáticos, fué la masa ósea, valorada ésta por densitometría y que expresamos en nuestro estudio tanto a nivel de la media lumbar (L1-L4), y a nivel del cuello femoral, todo ello determinado en un densitómetro Hollogig QDR-1000. En la tabla 11, se objetiva éstos valores no apreciándose diferencias estadísticamente significativa al menos cuando comparamos globalmente a todos los varones afectados de urolitiasis con el grupo control sano. Mas adelante repetiremos estos resultados y comprobaremos las diferencias con las mujeres y según el tipo de hipercalciuria que exista, pero al menos inicialmente podemos indicar que los

pacientes varones afectos de urolitiasis en general no tienen menos masa ósea que los varones del control sano. Por lo tanto uno de las "dogmas" que se ha atribuido tradicionalmente a que esa pérdida sostenida de calcio por la orina pudiera conducir a una osteopenia, al menos a la luz de nuestros resultados es falsa.

Cuando analizamos las hormonas reguladoras del metabolismo mineral óseo ( hormonas calciotropas), de las cuales básicamente hemos estudiado a la parathormona ( molécula intacta), así como la Calcitonina. En la tabla 13 se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores séricos obtenidos de parathormona y de calcitonina en los varones sanos y en los varones afectos de urolitiasis. No obstante en la misma tabla se observa que los resultados en los pacientes con urolitiasis están muy cerca del límite de la significación estadística, y es lo que estadísticamente se indica como casi significativo, que sugiere mantener una línea de investigación para el caso de que posteriormente al aumentarse el tamaño muestral se pudieran apreciar diferencias significativas, que en éste momento no existen. De hecho, uno de los cambios fisiopatológicos que se han comentado en el campo de la urolitiasis, concretamente en los pacientes con hipercalciuria absortiva, es el hecho de que éste flujo inicial de calcio, que pasa al torrente sanguíneo produce una inhibición de los niveles séricos de PTH, y en nuestro caso como la mayor parte de los enfermos varones presentan una hipercalciuria absortiva, precisamente ésta diferencia pudiera ser casi significativa pero insistimos, no lo es, por lo que sería una nueva línea de trabajo. En conclusión en el caso concreto de los varones incluyendo todos los pacientes con hipercalciuria tanto absortiva como renal, se ha objetivado

que los parámetros indicadores del metabolismo mineral óseo es rigurosamente normal en relación con los controles sanos de su misma edad y únicamente se ha apreciado la hipercalciuria como dato estadísticamente significativo, lo cuál es lógico puesto que al fin y al cabo se trata de pacientes afectos de hipercalciuria y/o urolitiasis cálcica, siendo los restantes parámetros absolutamente normales y quedando como único dato a destacar la existencia de una mayor talla y superficie corporal y la posibilidad de que los niveles de PTH estén más disminuidos, aunque sin significación estadística, pero existe una gran sospecha de que sí puedan serlo.

Cuando analizamos estos resultados en relación con las mujeres y siguiendo el mismo criterio que para la población de varones, es decir comparando la totalidad de mujeres afectas de urolitiasis ya sean absortivas o renales con el grupo control sano, curiosamente vuelve a objetivarse lo mismos resultados, es decir que las mujeres afectas de urolitiasis tienen más estatura y mayor superficie corporal que la población de mujeres sanas, mientras que no existen diferencias estadísticamente significativas con el peso y el índice de Quetelet, estos resultados nos han llamado la atención, pero la bibliografía que hemos podido consultar no hemos encontrado ninguna referencia al respecto (9,11,12,13-). Los mismos resultados se han objetivado cuando analizamos los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo comparándola entre mujeres afectas de urolitiasis y mujeres sanas, una vez más la calciuria estaba más elevada en las pacientes con urolitiasis, lo cuál es lógico, y no merece más discusión puesto que al fin y al cabo es condición "sine qua non" para ser catalogadas como tales,

siendo los restantes parámetros bioquímicos, fosfatasa alcalina, la FATR, y la Hidroxiprolinuria normales y sin diferencia estadísticamente significativas con respecto a las sanas. Una vez más se apreciaron diferencias significativas con la osteocalcina, pero curiosamente en las mujeres los resultados fueron inversos a los descritos en los varones con anterioridad, es decir que las mujeres afectas de urolitiasis tenían unos niveles séricos de osteocalcina menores que los que tenían las mujeres con significación estadística. No hemos podido encontrar en la bibliografía referencias al respecto ni tenemos ninguna explicación que nos justifique éste detalle, a menos que por el hecho de que sean mujeres de que tienen una edad media de más de 40 años, que están rondando la menopausia, quizá en ésta circunstancia unos niveles menores de osteocalcina podrían traducir la cercanía de la menopausia y por lo tanto una menor actividad no sólo de la formación ósea, sino su conjunto de remodelamiento óseo.

Los niveles de citrato no difieren entre las mujeres afectas de urolitiasis y las sanas, como tampoco difiere los niveles de oxalato, pero sí se aprecia un mayor nivel de ácido úrico en orina de 24 horas, estando en las mujeres afectas de urolitiasis mucho más elevado ( 602 mg/24h), frente a 431 mg/24h, cifra que son estadísticamente significativa (  $p < 0.001$ ), y circunstancias que no se producía antes con los varones. Por otra parte el hecho de que las mujeres afectas de urolitiasis tengan mayor calciuria no es un parámetro que debemos discutir excesivamente puesto que es condición para ser incluidas como tales. En la tabla 17 se muestran las cifras del manejo renal del fosfato en las mujeres afectas de urolitiasis comparadas con las mujeres sanas. Básicamente se observa

que los parámetros como aclaramiento de fosfato en relación al aclaramiento de creatinina y la tasa máxima de filtración de fosfato en relación con la filtración glomerular, así como la reabsorción tubular de fosfato no difiere sustancialmente entre un grupo y otro, considerando éstos tres últimos índices más significativos y específicos del manejo renal del fosfato. Sin embargo se observa en la misma tabla que el aclaramiento de fosfato es mayor en la pacientes afectas de urolitiasis y la fosfaturia de 24 horas por el contrario es menor en las pacientes con urolitiasis en comparación con las sanas. La fosfaturia de 24 horas tiene poco valor ya que se puede ver influenciada por la ingesta, etc.

Mientras que el aclaramiento de fosfato aunque más específico en nuestro caso (179). Nosotros dentro de todos éstos índices, consideramos el  $TmPO_4/GFR$  (180), es el más utilizado y el más fiable.

Por lo que podemos concluir que el manejo renal del fosfato tanto en los hombres como en las mujeres afectas de urolitiasis puede considerarse normal, lo cuál coincide con los resultados obtenidos por otros autores (183). Desde el punto de vista bioquímico sérico las enfermas con urolitiasis comparadas con las sanas los niveles de calcio, fósforo, proteínas totales, creatinina sérica y calcio corregido en función de las proteínas totales, una vez más no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas como éstos parámetros tradicionalmente se consideran normales en la urolitiasis y niveles elevados de calcio y disminuidos de fósforo, mas que otra cosa sugeriría la existencia de una hipercalciuria resortiva, es decir realmente la existencia de un hiperparatiroidismo primario (106), y que no se trata en éste caso, estos resultados coinciden con los

encontrados en los varones y además las cifras obtenidas son estadísticamente muy similares a los mismos. No existen los mismos resultados en el estudio del colesterol (tabla 19). Y así no existe diferencia en los niveles séricos de triglicéridos, de HDL-colesterol y de VLDL-colesterol, pero por el contrario las mujeres con urolitiasis tienen unos niveles séricos de colesterol estadísticamente significativamente inferiores a los de la población de mujeres sanas, y éste colesterol es a expensas de los LDL-colesterol, como el considerado tradicionalmente "peligroso". Al subdividir a la población de mujeres con respecto a la presencia o no de menopausia se objetiva que persiste la disminución de la cifra de HDL-colesterol en las pacientes afectas de Urolitiasis, como se aprecia en la tabla 20.

En la misma línea se comportan los parámetros de la tabla 22, las hormonas calciotropas, parathormona y calcitonina, no mostraron diferencias estadísticamente significativa entre las mujeres con urolitiasis y las mujeres sanas, pero por el contrario la masa ósea en las mujeres afectas de urolitiasis estaba estadísticamente aumentada a nivel de la media lumbar (L1-L4), con respecto a las sanas, diferencia que es significativa. Cabe destacar que en la columna lumbar al tener mayor contenido de hueso trabecular, los cambios del remodelamiento óseo son más acelerados y se mostrarán con mayor rapidez con respecto a la extremidad proximal del fémur, el cual por su contenido mayor en hueso cortical que trabecular, las diferencias se van a objetivar más tardíamente.

Comenzamos a analizar las diferencias que pudieran observarse entre los pacientes afectos de urolitiasis en función del sexo. En la población urolitiasica se objetiva una vez más unas diferencias antropométricas ya descritas en otros

estudios realizados en ésta misma unidad y sobradamente conocidos, como el hecho de que la mujer tenga menos talla, peso y superficie corporal que el varón tal como se objetiva en la tabla 23 (172,184).

Cuando comparamos globalmente los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo entre varones y mujeres afectos de urolitiasis, tal como se muestra en la tabla 24, se objetiva que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros, tanto los de formación como los de destrucción ósea, y en éste caso concreto la calciuria no podemos considerarla como un aumento de la actividad osteoclastica, dado que pertenece a la fisiopatología de la urolitiasis. No obstante mencionaremos que los niveles de Hidroxiprolina aunque estadísticamente no fueron significativos, el programa estadístico nos informó como "casi significativo", lo cual se interpreta como una línea en la que se debe seguir profundizando, aumentando el tamaño muestral para así llegar a establecer si existieran las posibles diferencia significativas si existieran o definitivamente rechazarla. Otro tanto ocurre con los parámetros urinarios implicados en la fisiopatología de la urolitiasis, comparando una vez más entre varones y mujeres. Se aprecia que no existen diferencias significativas ni en los niveles de oxalato, citrato, calciuria y uricosuria globalmente entre varones y mujeres, pero tal y como comentábamos con anterioridad esto debe interpretarse con precaución porque los pacientes aisladamente pueden tener aumentado uno u otro parámetro como alteración fisiopatológica implicada en la patogenia de la urolitiasis. Por lo tanto comparando a los hombres y mujeres afectos de urolitiasis, únicamente hemos podido encontrar algunas diferencia estadísticamente

significativas en el manejo renal del fosfato, tal como se objetiva en la tabla 26, se aprecia que el aclaramiento de fosfato es inferior en las mujeres, como también lo es la fosfaturia de 24 horas. Sin embargo cuando el aclaramiento de fosfato se relaciona con el aclaramiento de creatinina las diferencias no son significativas y cuando analizamos la reabsorción tubular de fosfato y la tasa máxima de filtración de fosfato en relación a la filtración glomerular, considerado éste último el parámetro más específico y sensible del manejo renal del fosfato no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Los cambios en la fosfaturia de 24 horas pueden indicar la existencias de alteraciones dietéticas y el aclaramiento de fosfato (179).

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los varones y mujeres entre los distintos parámetros séricos analizados como se muestra en la tabla 27, cuando se estudió la calcemia, fosfatemia, proteínas totales, creatinina y calcio corregido a las proteínas. Finalmente, no entra dentro de los objetivos fundamentales del estudio los niveles de lípidos plasmáticos pero continuando una línea de investigación ya iniciada en nuestro Departamento, hemos analizado éstos parámetros para constatar el hecho de que las mujeres afectas de urolitiasis tienen unos niveles de hdl-colesterol superiores al de los varones.

En la tabla 29 se observa que no existen diferencias significativas a nivel del contenido de masa ósea a nivel lumbar entre hombres y mujeres afectos de urolitiasis, pero sí existen diferencias cuando se analiza el cuello femoral, estos resultados hay que valorarlos con cuidado, porque es bien conocido que entre el

hombre y la mujer existen diferentes valores de masa ósea, que la mujer tiene menos masa ósea que el varón y que hay que ajustar los valores en función de la edad, por lo que habría que agrupar por sexos y grupos de edades, y que al realizarla en nuestra población de litiasis no se apreciaron diferencias.

El hecho de que la mujer con urolitiasis tenga menos masa ósea a nivel de la extremidad proximal del fémur aisladamente no tiene ningún valor. Por el contrario las mujeres urolitiasicas tienen unos niveles séricos de PTH superiores a los varones, sin poderle encontrar una explicación válida, ni ha sido descrita anteriormente en la literatura, por el contrario las cifras de calcitonina obtenida no mostraron diferencias significativas.

#### REMODELAMIENTO OSEO. HUESO.

Todos nuestros enfermos presentaron una hipercalciuria, la cual viene determinada por cifras de calcio en orina superiores a 300 mgrs/24 horas en la varón y 250 mgrs/24 horas en la mujer (91). Esta hipercalciuria idiopática que aparece en un alto porcentaje de pacientes con urolitiasis fue descrita, hace mas de 40 años, una vez mas, por Fulton Albright (185). En los últimos años con el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el metabolismo mineral óseo, ha podido identificarse una serie de trastornos metabólicos que acompañan a la hipercalciuria. Así Coe et al (186), encuentran que en 26 pacientes efectos de hipercalciuria idiopática existe una PTH sérica elevada que revertía tras el tratamiento con tiazidas, las cuales como es sabido, disminuyen la excreción urinaria de calcio y por lo tanto aumentan la calcemia, postulando estos autores

que la hipercalciuria era debido a una pérdida inicial de calcio, que en este caso, fue corregido por las tiazidas. Sin embargo, estos resultados a menudo son contradictorios y así observamos que un año después de Pak et al (106), encuentran que en 22 de 56 pacientes que tienen hipercalciuria idiopática, la PTH se encuentra disminuida, resultados totalmente opuestos a los descritos anteriormente. Estos mismos autores, describen en el año 1975 una prueba que permite clasificar las distintas formas de hipercalciurias en absortivas, renales y resortivas, que desde entonces se considera una prueba muy útil en la determinación del tipo de hipercalciuria idiopática, especialmente en la diferenciación entre absortivas y renales, ya que las inicialmente consideradas resortivas, se ha comprobado que realmente son una consecuencia mas del hiperparatiroidismo primario. No obstante, la clasificación de Pak, aunque generalmente aceptada, ha generado una notable controversia, puesto que otros autores realizan una aproximación diagnóstica diferente, y objetan a las teorías de Pak, por una parte, que existe una elevación en los niveles de Vitamina D que disminuye tras la administración de calcio oral; por otra, la existencia de una tubulopatía en un 15% de los pacientes afectados de hipercalciuria idiopática y finalmente por el hallazgo de un incremento de la resorción ósea en la hipercalciuria idiopática que también ha sido descrita en estos pacientes (104,114,119).

En nuestro pacientes, una vez efectuada la prueba sobrecarga de Calcio descrita por Pak, fueron clasificados en hipercalciurias absortivas en un 80 % y en renales en un 20 %, apreciándose en la Tabla 31, que tras la administración de 1 gr de Calcio vía oral, se producía en el 80 % de los pacientes antes mencionados un

aumento muy marcado de la calciuria ( $p < 0.001$ ), a los que consideramos como afectos de una hipercalciuria absortiva, mientras que a los 20% restantes, los catalogamos como renales. No encontramos ningún paciente que cumpliera criterios de hipercalciuria idiopática resortiva, es decir un Hiperparatiroidismo primario. En nuestros pacientes, pudimos efectuar la determinación de los metabolitos de la Vitamina D en un pequeño número de ellos, no siendo el tamaño muestral suficiente para poder ser incluido en el estudio estadístico, razón por la que hemos prescindido de estos datos, inicialmente incluidos en el protocolo. La razón de ello, es debido a que esta técnica no se realiza en ninguno de los hospitales del Archipiélago y cuando hemos intentado determinarla enviando las muestras de los pacientes a un laboratorio de referencia, el costo del proceso, superaba ampliamente al presupuesto que teníamos asignado.

#### ABSORTIVAS Y RENALES

Puesto que se acepta que los mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipercalciuria idiopática absortiva son distintos de aquellos relacionados con la renal, cabría esperar diferencias tanto en los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo, como en las hormonas reguladoras del metabolismo mineral y en los valores de masa ósea, siendo esta hipótesis, nuestra línea argumental al iniciarse el estudio. Sin embargo, los resultados obtenidos no muestran diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de los datos estudiados. Así, en la Tabla 32, se aprecia en lo que se refiere a los parámetros bioquímicos que indican el remodelamiento óseo, éstos son iguales en ambos grupos, con la

excepción de la hidroxiprolina urinaria que se encuentra aumentada en los pacientes afectos de hipercalciuria idiopática de tipo renal, lo cual podría indicar que en estos pacientes el remodelamiento óseo está acelerado con respecto a los pacientes afectos de hipercalciuria idiopática absorptiva. Estos resultados, coinciden con lo descrito por Fuss et al (187) quienes obtienen un aumento de la hidroxiprolina urinaria en los pacientes afectos de urolitiasis en general, comparándolos con la población sana. Los resultados son controvertidos en muchos estudios, lo cual es indicado por la mayor de los autores en la discusión de los mismos. Mas específicamente por Borghi et al (188), quienes indican que en los pacientes afectos de hipercalciuria idiopática de tipo renal, denominado por estos autores como "dieta-independiente"), el remodelamiento óseo está aumentado pese a que en este estudio, como en algunos otros, no se determinó la hidroxiprolina urinaria (188). mientras que Rico et al.(189), no obtiene diferencias significativas en los niveles urinarios de hidroxiprolina cuando comparar a los pacientes afectos de hipercalciuria idiopática absorptiva, con los renales.

El papel de la osteocalcina en la urolitiasis se ha discutido, puesto que al depender su síntesis de la 1,25 dihidroxivitamina D, cabría esperar un aumento en sus niveles séricos al menos en los pacientes en los que existen mayores niveles de calcitriol. Sin embargo, en los trabajos que hemos podido consultar, los valores de osteocalcina se encuentran dentro de la normalidad, tanto si se comparan pacientes litiásicos en general con la población, como litiásicos con y sin hipercalciuria y finalmente si se comparan pacientes afectos de hipercalciuria idiopática absorptiva con aquellos afectos de hipercalciuria idiopática renal

(188,189). Coincidiendo con ello, en nuestros pacientes no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas comparando a aquellos afectos de hipercalciuria idiopática absortiva con los renales y tampoco en las cifras séricas de fosfatasa alcalina, por lo que concluimos que la formación ósea no se encuentra modificada en los pacientes afectos de urolitiasis, independientemente del tipo de hipercalciuria.

Es conocido el papel que juegan en la patogenia de la urolitiasis la excreción urinaria de ácido úrico, oxalato y citrato, además del propio calcio (127,133,145,190). Como se ha indicado reiteradamente, en nuestros pacientes se ha hecho hincapié en la existencia de hipercalciuria, centrada en el estudio en las alteraciones en el metabolismo mineral óseo de estos pacientes. En la Tabla 33 se observa que los niveles de oxalato, citrato y ácido úrico no difieren en los pacientes afectos de urolitiasis por hipercalciuria idiopática de tipo absortivo con aquellos en los que la patogenia es de tipo renal. Esto ya discutido con anterioridad cuando comparamos a los pacientes sanos con aquellos afectos de urolitiasis, por lo que no nos referiremos con mas detalle.

Sí merece por el contrario mayor discusión, los datos referentes al manejo renal del fosfato y no sólo porque una posible pérdida renal de fosfato esté implicada en una de las formas de hipercalciuria idiopática, sino además por la influencia que el fosfato ejerce sobre los niveles séricos y urinarios de calcio así como los de la PTH. Ya se comentó anteriormente, que valorados de forma global (Tabla 17) en las pacientes afectas de urolitiasis, la excreción urinaria de fosfato así como el aclaramiento renal del mismo se encuentran elevados con respecto a la

población sana control, lo cual coincide con lo descrito por Copernici (183). Sin embargo, cuando se ha subdividido a la población litiásica en absortiva y renales y comparado, no solo la excreción neta de fosfato en orina de 24 horas, sino además todos los índices de manejo renal del (Aclaramiento de fósforo, aclaramiento de fósforo con respecto a la Creatinina, Reabsorción tubular de fosfato en relación con la filtración glomerular, y reabsorción tubular de fosfatos), obtenemos valores similares en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas, por lo que concluimos que el manejo renal del fosfato es similar en los pacientes afectados tanto de hipercalcemia idiopática absortiva como de tipo renal.

Con respecto a las hormonas reguladoras del metabolismo mineral, las cifras de PTH séricas son similares entre ambos grupos no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Estos resultados coinciden con los descritos por varios grupos de trabajo (191,192,188,189). Sin embargo, en la fisiopatología de la hipercalcemia idiopática Pak (193) indica que la PTH está disminuida en aquella de tipo absortivo, tanto en sus formas I y II, mientras que estaría aumentando, conformando un hiperparatiroidismo secundario, con cifras séricas de calcio normales, en la hipercalcemia idiopática de tipo renal. Esto no obstante, es un motivo de controversia y si bien este mecanismo fisiopatológico puede encontrarse en algunos pacientes, en la totalidad de los litiásicos, las cifras de PTH no muestran diferencias. Cuando analizamos los niveles séricos de Calcitonina, una vez más, no obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esta hormona no ha sido motivo de estudio en la hipercal-

ciuria idiopática, al menos en la bibliografía que hemos tenido ocasión de consultar. Unicamente el trabajo de Fuss et al.(187), describe en un grupo de pacientes urolitiásicos sometidos a una dieta baja en calcio, niveles séricos de calcitonina aumentados con respecto a los controles, pero no la considera responsable de la disminución de la a masa ósea obtenida en los pacientes del mismo estudio y a la cual nos referiremos mas adelante.

Con respecto al metabolismo mineral óseo, finalizaremos comparando las cifras de masa ósea en los pacientes afectos de hipercalcemia idiopática absorptiva con los renales. Hemos efectuado este estudio dado que existe una notable discrepancia sobre estos resultados en la bibliografía que hemos tenido ocasión de consultar. Algunos autores describen una reducción de la masa ósea en los pacientes afectos de urolitiasis en general comparándolos con la población control (194,195,196,197), en ausencia de hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, la metodología empleada en los diferentes estudios no es siempre homogénea, unas veces en la extracción de la población a estudiar (separando ó no los diferentes tipos de hipercalcemia: absorptiva o renal) y otras por la técnica empleada para determinar la masa ósea.

En un estudio, metodológicamente similar al nuestro, comparando la masa ósea tal y como hecho nosotros en pacientes afectos de urolitiasis con hipercalcemia idiopática absorptiva con renales y empleando el mismo densitómetro (Hologic QDR 1000) (192), se obtienen diferencias estadísticamente significativas al comparar las urolitiasis que presentaban hipercalcémicas con aquellas normocalcémicas, no obteniendo diferencias entre las hipercalcemias absorptivas y renales.

Nosotros, no hemos podido objetivar esta disminución en la masa ósea entre los hipercalciuricos con los normocalciuricos en la población litiásica tomada globalmente y tampoco cuando subdividimos a los pacientes litiásicos hipercalciúricos en absortivos y renales. Nos gustaría destacar que con respecto a la masa ósea la única diferencia estadísticamente significativa que hemos podido apreciar se dio en las pacientes afectas de urolitiasis con respecto al grupo de mujeres sanas (Tabla 21), presentando curiosamente las pacientes con urolitiasis un **aumento** de la masa ósea exclusivamente a nivel de la columna lumbar, no apreciándose diferencias a nivel del cuello del fémur. Estos resultados son un tanto discrepantes con lo habitualmente descrito en la literatura, pero debe tenerse en cuenta, que en la masa ósea inciden un gran número de factores tanto intrínsecos: genéticos, menopausia, como extrínsecos: ejercicio, alimentación, toma o no de tiazidas etc, lo cual ha sido señalado por varios autores (189,192). Estas discrepancias ya habían sido señaladas cuando por ejemplo Alaha et al (197), obtiene en pacientes afectos de urolitiasis, valores disminuidos de masa ósea a nivel de la columna lumbar, pero normales a nivel de la extremidad distal del radio.

	Absortiva(*)	Renal(*)	Absortiva(1)	Renal(1)
<b>Número</b>	62	25	41	11
<b>Edad</b>	42 ± 14	43 ± 13	40 ± 10	39 ± 12
<b>Cociente ♂/♀</b>	42/20	24/3	17/23	6/5
<b>Calcio (mg/dl)</b>	9.4 ± 0.3	9.6 ± 0.3	9.4 ± 0.6	9.7 ± 0.6
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	3.8 ± 0.7	3.5 ± 0.6
<b>BMI (Kg/m2)</b>	26 ± 6	27 ± 5	27 ± 3	27 ± 2
<b>F.A.(U/L)(a)</b>	83 ± 27	88 ± 22	27 ± 18	33 ± 19.7
<b>Ca/Cr basal</b>	0.08 ± 0.03	0.17 ± 0.07	0.06 ± 0.03	0.1 ± 0.02
<b>Ca/Cr sobrecarga</b>	0.28 ± 0.10	0.34 ± 0.12	0.18 ± 0.09	0.24 ± 0.9

Tabla 50

(\*) Trabajo de Pietschmann et al.(192)

(1) Nuestro trabajo

(a) = p < 0.05

El estudio lipídico (Colesterol, con las fracciones HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol y Triglicéridos) tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (hipercalcemias absorptivas y renales). Este apartado no debemos considerarlo fundamental sino como una parte accesoria de este trabajo que hemos incluido para tratar de obtener datos al respecto en una población concreta como es la litiásica, con el fin continuar una línea de investigación que sobre este campo se viene realizando en el Departamento, dado que en otras nefropatías se han descrito alteraciones en el metabolismo lipídico (198).

### EVOLUCION

Finalmente, comentaremos la evolución de los diferentes parámetros estudiados, analizando sus variaciones tras 6 meses de tratamiento. No hemos podido encontrar en la bibliografía que hemos tenido ocasión de consultar, ningún trabajo similar al nuestro que compare estos resultados, por lo que nos limitaremos a describir los mismos.

Con respecto a los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo, se observa en la tabla 39, que la calciuria disminuyen notablemente, pasando de 310 mg/24 horas a 219 mg/24 horas y con una  $p < 0.01$ . Este hecho no podemos considerarlo como indicativo de remodelamiento óseo tal y como hemos comentado con anterioridad, la calciuria es el parámetro metabólico que está aumentado en ésta enfermedad. Los restantes parámetros no se modificaron, por lo que en principio podemos concluir, que el tratamiento de la hipercalcemia,

independientemente de cual sea el mismo, no modifica los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo. Tampoco se obtienen diferencias en los parámetros implicados en la patogenia de la urolitiasis (Tabla 40) fundamentalmente en lo que de forma global se refiere al oxalato, citrato y ácido úrico en orina. No obstante, como también indicábamos con anterioridad, la oxaluria y la citraturia, puede comportarse independientemente de la hipercalcemia, encontrando cifras elevadas de algunos de los citados metabolitos en algunos pacientes (Figura 19). En la tabla 42 se aprecia que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los lípidos plasmáticos, llamándonos la atención el hecho de que la mayoría de los pacientes tenían Tiazidas en el tratamiento.

El único hallazgo que destacaremos, es el aumento estadísticamente significativas de las cifras de PTH séricas en los varones afectados de hipercalcemia absortiva, la cual es lógica si aceptamos el mecanismo fisiopatológico descrito por PAK (193), y al disminuir el aporte intestinal de calcio, aumenta la PTH. Sin embargo, no encontramos motivos por los que estas diferencias no se hallan apreciadas en las mujeres ni tampoco en las hipercalcemias de tipo renal.

En la tabla 47 se objetiva que en los pacientes afectados de hipercalcemia idiopática de tipo renal se produce un descenso en los niveles urinarios de creatinina, fósforo y de hidroxiprolina, tras seis meses de tratamiento, lo cual de alguna manera indica que el remodelamiento óseo (a tenor de la hidroxiprolina urinaria), se ve frenado como consecuencia del tratamiento. No ocurre lo mismo con los pacientes afectados de hipercalcemia idiopática de tipo absortiva, en los que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en esos parámetros tras

seis meses de tratamiento.

# CONCLUSION

## CONCLUSIONES

- 1.- En la totalidad de los pacientes de nuestra serie, se constató la existencia de urolitiasis, siendo la hipercalciuria idiopática la alteración metabólica más frecuente y entre ellas la de tipo absortivo, seguida de la renal. La hiperuricosuria y la hipocitraturia fueron alteraciones menos frecuentes.
- 2.- Hemos objetivado que existe un factor familiar importante en las hipercalciurias. En el 30.5% de los pacientes con urolitiasis está afecto un hermano y en el 23.7% lo está un progenitor. En los casos de presentación familiar predominó el sexo masculino frente al femenino.
- 3.- No hemos encontrado diferencias entre los pacientes litiásicos y el grupo control en los parámetros bioquímicos siguientes: función renal y hepática, lípidos plasmáticos e iones, salvo en las mujeres, en las que encontramos una disminución estadísticamente significativa de la fracción LDL del colesterol.

- 
- 4.- En los pacientes afectados de urolitiasis, se objetivó un aumento de las cifras séricas de osteocalcina en relación al grupo control, no modificándose los restantes parámetros de remodelamiento óseo, tanto de formación como de destrucción, como de las hormonas calciotropas. Al comparar las hipercalciurias absorptivas con las renales se apreció un incremento de la hidroxiprolinuria estadísticamente significativo en las renales, no apreciándose modificaciones en los restantes parámetros y tampoco en las hormonas calciotropas.
  - 5.- Cuando se comparó la masa ósea globalmente de los pacientes con urolitiasis con los controles, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativa, pero cuando se comparó por sexos, se observó que las mujeres afectas de urolitiasis tenían más masa ósea que los controles.
  - 6.- Tras seis meses de tratamiento, los parámetros bioquímicos relacionados con la etiopatogenia de la urolitiasis: oxalato, citrato, ácido úrico no se modificaron de manera estadísticamente significativa, con la excepción de la calciuria.

- 7.- Tras seis meses de tratamiento, los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo, las hormonas calciotropas y la masa ósea, no mostraron cambios estadísticamente significativos analizados globalmente. Al subdividir a la población según el tipo de hipercalcemia, se observó que en las renales existía un descenso de la hidroxiprolinuria, mientras que al subdividir en función del sexo y del tipo de hipercalcemia, se apreció un aumento de la PTH sérica en los varones afectados de hipercalcemia absorbente.
- 8.- El manejo renal del fosfato en los pacientes afectados de urolitiasis no está influenciado por el sexo y es similar tanto en la hipercalcemia idiopática de tipo absorbente, como en la de tipo renal, no existiendo diferencias con respecto al sexo y tampoco se apreciaron modificaciones a los seis meses de tratamiento.
- 9.- Este estudio nos ha permitido conocer una serie de datos clínicos, epidemiológicos, bioquímicos, hormonales y densitométricos sobre la urolitiasis, que servirán para continuar la línea de trabajo ya iniciada en el Departamento.

# **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Riches E. The history of lithotomy and lithotrity. **Am R Coll Surg.** 1968; 43: 185-191.
- 2.- Drach GW. Baron Dupuytren. Lithotomist (1777-1835). **Invest Urol.** 1974; 11: 424-428.
- 3.- Thorwald J. The century of the surgeon. Ed. Pantheon. Nueva York. 1956; 24.
- 4.- Wesson MB. Renal calculi: Etiology and prophylaxis. **J Urol.** 1935; 34: 289-294.
- 5.- Wangenstein OH. Lithotomy and lithotomist. Progress in wound management from Franco to Lister. **Surgery.** 1969; 66: 929-935.
- 6.- Vogel VJ. American Indian Medicine. Norman Oklahoma. University of Oklahoma press. 1970.
- 7.- Drach GW. Litiasis urinaria. En Urología. Campbell 5ºEd. ed Panamericana. Buenos Aires. 1990; 186.
- 8.- Hiatt RA, Dales LG. Frequency of urolithiasis in prepared medical care program. **Am J Epidemiol.** 1982; 115: 255-258.
- 9.- Vahlensieck EW, Bach D. Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in German Federal Republic. **Urol Res.** 1982; 10: 161-165.
- 10.- Pedrajas A, Arrabal M. Epidemiología de la Urolitiasis en la provincia de Granada. **Arch Esp Urol.** 1984; 37: 491-494.

- 11.- Torres Ramirez E, Fernandez Morales A, Zuluaga Gómez A, Gálvez Alcaraz L, Del Rio Samper S. An epidemiological study of renal lithiasis in Gypsies and other in Spain. **J Urol.** 1984; 131: 853-856.
- 12.- Torres Ramirez C, Navarro Sanchez-Ortiz A, Zuluaga Gómez A, Aguilar Ruiz J, Espejo Maldonado E, Abad Menor F. Influencias estacionales de la edad, sexo y composición del agua bebida sobre los cólicos nefríticos. **Arch Esp Urol.** 1981; 34: 273-288.
- 13.- Scott R. Epidemiology of stone disease. **Br J Urol.** 1985; 57: 491-497.
- 14.- Hesse A, Classen A, Klocke K, The significance of the sexual dependency of lithogenic and inhibitory substance in urine. En Schwille, P.O, Smith L.H, Robertson W.G, Vahlensieck E.W: Urolithiasis and related clinical research. Plenum press: Nueva York. 1985; 25.
- 15.- Nordin A, Lindell B. Urolithiasis: A study of its frequency. **Scan J Urol Nephrol.** 1976; 10: 150-156.
- 16.- Romero Pérez P, Amat Cecilia M. Epidemiología de la litiasis urinaria en la comarca de la Marina Alta (Alicante). **Actas Urol Esp.** 1992; 16: 455-461.
- 17.- Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. **Pediatr Clin North Am.** 1987; 34: 683-710.
- 18.- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. **Mayo Clin Proc.** 1993; 68: 241-248.
- 19.- Androulakakis PA, Michael V, Polychronopoulou S, Aghioutantis C. Pediatric Urolithiasis in Greece. **Br J Urol.** 1991; 67: 206-209.

- 20.- Schey HM, Corbett WT, Resnick MI. Prevalence rate of renal disease in Forsyth Contry. North Carolina, during 1977. **J Urol.** 1979; 3: 288-291.
- 21.- Robertson WG, Peacock M. Review of risk factors in calcium oxalate urolithiasis. **World J Urol.** 1983; 1: 114-116
- 22.- Harangi F, Méhes K. Family investigations in idiopathic hypercalciuria. **Eur J Pediatr.** 1993; 152: 64-68.
- 23.- Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. **Acta Paediatr Scand.** 1987; 76: 271-278
- 24.- Transbol I, Frydendal N. Endocrine and metabolic aspects of Urology: Aethiology of stone formation in 145 renal stone patient. **Acta Chir Scand.** 1973 Supl.1; 433: 177-181.
- 25.- Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Almler DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. **Am J Med.** 1979; 67: 385-390.
- 26.- Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. **N Engl J Med.** 1979; 300: 337-340.
- 27.- Sosa Henriquez M, Navarro Rodriguez MC, Font de Mora Turón A, Hernandez Hernandez D, Betancor León P. Metabolismo del fosfato en niños. Un estudio de 128 casos. **An Med Intern.** 1988; 5: 76-82.
- 28.- Breslau NA, Sakhae K. Pathophysiology of non hypercalciuric causes of stone. En Pak CYC. ed. Renal stone disease: pathogenesis and treatment. Year book medical publishers: Chicago. 1987; 172-204
- 29.- Harris H, Hittwoch V, Robson EB, Warren FL. Phenotypes and genotypes in cystinuria. **Ann Hum Genet.** 1955; 20: 57-61.

- 30.- Cochat P, Faure J L, Divry P, et al. Liver transplantation in primary hyperoxaluria type I. **Lancet** 1989;i: 1142-1143
- 31.- Vermeulen CW, Lyon ES. The renal papilla and calculogénesis. **J Urol.** 1967; 97: 573-579.
- 32.- Lemann JJr, Gray RW. Effects of weight loss on serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in adults: a preliminary report. **Calcif Tissue Int.** 1984; 36: 139-143.
- 33.- Finlayson B. Symposium on renal lithiasis. Renal lithiasis in review. **Urol Clin North Am.** 1974; 1: 181-189.
- 34.- Herbstein FH, Kleeberg J, Shalitin Y. Chemical and X-ray difraction analysis of urinary stones in Israel. **Isr J Med Sci.** 1974; 10: 1493-1497.
- 35.- Halstead SB, Valyasevi A. Studies of bladder stone disease in ThailandIII. Epidemiologic studies in Ubol province. **Am J Clin Nutr.** 1967; 20: 1329-1339
- 36.- Sriboonlue P, Prasongwatana V, Chata K, Tungsanga K. Prevalence of upper Urinary tract stone disease in a rural community of North-eastern Thailand. **Br J Urol.** 1992;69: 240-244.
- 37.- Yoshido O. Epidemiology of Urolithiasis in Japan. **Jap J Urol.** 1979; 70: 975-983.
- 38.- Andersen DA. The nutritional significance of primary bladder stones. **Br J Urol.** 1962; 34: 160-164.
- 39.- Andersen DA. Environmental factors in the aethiology of urolithiasis. En Cifuentes L, Rapado A, Hodgkinson A.: Urinary calculi. S.Krager: Basilea.1973: 173.
- 40.- Ljunghall S, Hedstrand H. Epidemiology of renal stone in a middle aged population. **Acta Med Scand.** 1975; 197: 439-445.

- 41.- Johnson C.M, Wilson D.M. renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester Minnesota. **Kidney Int.** 1979; 16: 624-631.
- 42.- Fellström B, Danielson BG. Dietary history and dietary records in renal stone patients and controls. En Schwille P.O, Smith L.H, Robertson W.G, Vahlensieck W. Urolithiasis and related clinical research. Plenum press: Nueva York.1984: 73.
- 43.- Robertson WG. Diet and calcium stone. **Miner Electrolyte Metab.** 1987; 13: 228-233.
- 44.- Pinto B. Historia natural de la litiasis. En Pinto B. Litiasis renal (2º Edi) Masson-Salvat: Barcelona. 1993; 71
- 45.- Sutton RAL, Wong NLM. Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. **Kidney Int.** 1979; 15: 520-524.
- 46.- Puche RC, Vaccaro D, Sanchez A, Gonzalez A, Sarano HD, Increased fractional excretion of sulphate in stone formers. **Br J Urol.** 1993; 71: 523-526.
- 47.- Coe FL, Moran E. The contribution of dietary purine over consumption to hyperuricosuria in calcium stone-former. **J Chron Dis.** 1976; 29: 793-798.
- 48.- Sutton RAL, Wong NLM. Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidney. **Kidney Int.** 1979; 15: 520-525.
- 49.- Walser M. Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. **Am J Physiol.** 1961; 200: 1099-1106.
- 50.- Somacarrera E. Litiasis renal . Ponencia al XLII Congreso Español de Urología. **Actas Asoc Esp Urol.** 1977; 21: 154.

- 
- 51.- Gonzalez-Calvin JL, Raya J. Efectos de la ingestión de sacarosa sobre la diuresis, calciuria y otros constituyentes urinarios en sujetos sanos. **Rev Clín Esp.** 1981; 160: 293-297.
- 52.- Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F. Hot occupation and nephrolithiasis. **J Urol.** 1993; 150: 1757-1760.
- 53.- Irving RA, Noakes TD, Rodgers AL, Swartz L. Crystalluria in marathon runners 1. Standard marathon males. **Urol Res.** 1986; 14: 289-293.
- 54.- Coe FL, Parks JH. Pathophysiology of kidney stones and strategies for treatment. **Hosp Pract.** 1988; 23: 185-200.
- 55.- Cifuentes L. Estructura y composición de los cálculos renales. Ed.Salvat. Barcelona. 1984; 7.
- 56.- Lerner SP, Gleeson MJ, Griffith DP. Infection stones. **J Urol.** 1989; 141: 753-758.
- 57.- Coe FL, Favus JM, Nephrolithiasis. BM. Brenner, C. Rector(eds). **The Kidney.** WB. Saunders: Filadelfia. 1991; 1.728-1.767.
- 58.- Robertson WG. Urinary tract calculi. Nordin BEC (ed). **Metabolic bone and stone disease.** Churchill Livingstone: Edimburgo. 1984; 271-326.
- 59.- Rosenberg LE, Downing S. Cystinuria: Biochemical evidence for three genetically distinct disease. **J Clin Invest.** 1966; 45: 365-369.
- 60.- Landgrebe AR. Cálculos urinarios formados por la excreción de Oxipurinol. **N Engl J Med.** 1975; (ed. española) 102: 41-44.
- 61.- Arrabal M, Aguilar J, Pedrajas A, Rodriguez T. Génesis de los cálculos urinarios. **Arch Esp Urol.** 1986; 3: 195-199.

- 62.- Grases F, Genestar C, Conte A. Inhibidores de la litiasis renal: evolución histórica, situación actual y perspectivas futuras. **Med Clin.** 1988; 90: 83-87.
- 63.- Puigvert A. La lithogenése rénale. **J d'Urologie.** 1981; 87: 77-79.
- 64.- Nielsen AE. Kinetics of precipitation. Pergamon press. pp3. Nueva York. 1964.
- 65.- Gill WB, Silvert MA. Supersaturation levels and crystallization rates from urines of normal humans and stone-formers determinate by a <sup>14</sup>C-oxalate technique. **Invest Urol.** 1974; 12: 203-207
- 66.- Baggio B, Gambaro G, Favaro S. et al. Prevalence of hyperoxaluria in idiopathic calcium oxalate kidney stone diseases. **Nephron.** 1983; 35: 11-14.
- 67.- Crawhall JC, Purkiss P. The excretion of aminoacids by cystinuric patients and their relatives. **Ann Hum Genet.** 1969; 33: 149-154.
- 68.- Finlayson B. Phisicochemical aspects of urolithiasis. **Kidney Int.** 1978; 13: 344-349.
- 69.- Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi. A review. **J Urol.** 1956; 76: 213-217.
- 70.- Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. **J Urol.** 1940; 44: 580-587.
- 71.- Paternain JL, Bernshtam J. Isolation of a mucoprotein possessing mineral nucleating activity. **Invest Urol.** 1980; 18: 119-123.
- 72.- Rose GA, Sulaiman S. Tamm-Horsfall mucoproteins promote calcium oxalate crystal formation in urine: quantitative studies. **J Urol.** 1982; 127: 177-181.

- 73.- Netzer MF, Hasenfuss US, Mestres P. Interaction between Tamm-Horsfall Glycoprotein molecules and calcium oxalate monohydrate crystal surfaces during the process of aggregation. *J Urol.* 1993; supl. 149: 255A.
- 74.- Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi, a review. *J Urol.* 1956; 76: 213-215.
- 75.- Lian JB, Prien Jr.EL, Glimcher MJ, Gallop PM. The presence of protein bound gamma-carboxyglutamic acid in calcium containing renal calculi. *J Clin Invest.* 1977; 59: 1151-1157.
- 76.- Randall A. The etiology of primary renal calculus. VII International congress 1939; 1: 186-188.
- 77.- Cifuentes-Delatte L. Cálculos papilares con placas de Randall. En *Composición y estructura de los cálculos renales.* Ed. Salvat. Barcelona. 1984; 143.
- 78.- Lerner SP, Gleeson MJ, Griffith DP. Infection stones. *J Urol.* 1989; part.2 141: 753-758.
- 79.- Mitsuo O, Shuji T, Takao N, Kazuyou Y, Matsuo O, Haruo H. Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J Urol.* 1992; 148: 995-997.
- 80.- Kok DJ, Papapoulos SE. Physicochemical considerations in the development and prevention of calcium oxalate urolithiasis. *Bone and Mineral.* 1993; 20: 1-15.
- 81.- Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstone. *Nature.* 1968; 217-56.
- 82.- Leal J, Finlayson B. Adsorption of naturally occurring polymers on calcium oxalate surfaces. *Invest Urol.* 1977; 14: 278-281.
- 83.- Hess B, Nakagawa Y, Coe FL. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal aggregation by urine proteins. *Am J Physiol.* 1989; 257: F99-F106.

- 
- 84.- Nancollas GW, Gardner GL. Kinetics of crystal growth of calcium oxalate monohydrate. **J Crystal Growth**. 1974; 21: 267-269.
- 85.- Francis MD, Welb NC. Hydroxyapatite formation from a hydrated calcium monohydrogen phosphate precursor. **Cal Tiss Res**. 1971; 6: 335-338.
- 86.- Marshall RW, Nancollas GH. The kinetics of crystal growth of dicalcium phosphate dihydrate. **J Phys Chem**. 1974; 73: 383-385.
- 87.- Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. **Kidney Int**. 1978; 13: 418-421.
- 88.- Herring LH. Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. **J Urol**. 1962; 88: 545-548.
- 89.- Hansen NM, Felix R. Aggregation of hydroxyapatite crystals. **Biochem Biophys Act**. 1976; 451: 549-552.
- 90.- Azoury R, Garside J, Robertson WG. Calcium oxalate precipitation in a flow system, an attempt to simulate the early stages of stone formation in the renal tubules. **J Urol**. 1986; 136: 150-153.
- 91.- Pyrah LN, Smith IB. Osteomalacia following gastrectomy. **Lancet**. 1956; 1: 935-937.
- 92.- Nordin BEC. Dignostic procedures in disorders of calcium metabolism. **Clin Endocrinol**. 1978; 8: 55-67.
- 93.- Coe FL, Parks JH. Primary hyperparathyroidism. En Coe FL. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. Year book medical publishers. Chicago. 1988; 59-107.
- 94.- Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. **Fed Proc**. 1978; 37: 2557-2561.

- 
- 95.- Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary Hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. **Ann Surg.** 1992; 215: 300-317.
- 96.- Dent CE. Some problems with hyperparathyroidism. **Br Med J.** 1962; 2: 1419-1420.
- 97.- Scholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. **Mayo Clin Proc.** 1981; 56: 473-477.
- 98.- Heath DA. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 1989; 18: 631-639
- 99.- Peacock M, Robertson WG, The biochemical aetiology of renal lithiasis. En Wickam. Urinary calculus disease. Ed. Churchill. Edimburgo. 1979; 69.
- 100.- Epstein FH. Calcium and kidney. **Am J Med.** 1968; 45: 700-709
- 101.- Sharman VL. Hypercalciuria. en Catto GRD. (ed). Calculus disease. Kluwer Academic Publishers. Londres. 1989; 33-58.
- 102.- Zerweckh JE. Pathogenesis of hipercalciuria. En Pak CYC. (ed) Renal stone disease: pathogenesis, prevention and treatment pp 25-45. Martinus Nijhoff Publishing. Boston. 1987.
- 103.- Pak CYC. Kidney stone. En Foster SW, Wilson JD. Williams textbook of Endocrinology. WB.Saunders: Filadelfia. 1985; 329-367.
- 104.- Lemann JJr, Gray RW.: Idiopathic hypercalciuria. **J Urol.** 1989; 141: 715-718.
- 105.- Pak CYC, Briton F, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. **Am J Med.** 1980; 69: 19-30.

- 106.- Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Sneider W. The hypercalciurias: Causes, parathyroid function and diagnostic criteria. **J Clin Invest.** 1974; 54: 387-400.
- 107.- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnostic of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. **N Engl J Med.** 1975; 292: 497-500.
- 108.- Lemann JJr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. **Kidney Int.** 1986; 29: 743-746.
- 109.- Barilla DE, Townsend J, Pak CYC. An exaggerated augmentation of renal calcium excretion after oral glucose ingestion in patients with renal hypercalciuria. **Invest Urol.** 1978; 15: 486-488.
- 110.- Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. **Kidney Int.** 1988; 34: 544-545.
- 111.- Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. **Kidney Int.** 1982; 22: 292-296.
- 112.- Coe FL, Favus MJ, Crockett S, et al. Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1, 25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. **Am J Med.** 1982; 72: 25-32.
- 113.- Torres A, Concepción MT, Surfía S, Balaguer G, Hernandez D, Lorenzo V. Litiasis renal recidivante: Estudio metabólico e incidencia relativa de las distintas formas. **Nefrología.** 1990; Vol X Num.4: 362-370.
- 114.- Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AE, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. **N Engl J Med.** 1984; 311: 73-80.
- 115.- Martinez ME, Villa E, Vazquez-Martell M, Sanchez Cabezudo MJ, Sanchez JA, Villa JR. Influence of calcium intake on calcitriol levels in idiopathic hypercalciuria in children. **Nephron.** 1993; 65: 36-39.

- 
- 116.- Coe FL, Parks JH. Familial (idiopathic) hypercalciuria. En Coe FL.(Ed) Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. Year books medical publishers: Chicago. 1988; 108-138.
- 117.- Favus MJ. Familial forms of Hypercalciuria. *J Urol*. 1989; 141: 719-722.
- 118.- Brannon PG, Morawski S, Pak CYC, Fordtran JS. Selective jejunal hyperabsorption of calcium in absorptive hypercalciuria. *Am J Med*. 1979; 66: 425-428.
- 119.- Bianchi G, Vezzoli G, Cusi D, et al. Abnormal red-cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 1988; 319: 897-901.
- 120.- Deetjen P. The renal handling of citrate. En Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W. Urolithiasis. Plenum Press: Nueva York. 1985; 181.
- 121.- Nordin BEC, Smith DA. Citric acid excretion in renal stone disease and in renal tubular acidosis. *Br J Urol*. 1963; 35: 438-441.
- 122.- Kavalich AG, Moran E. Dietary purine consumption by hyperuricosuric calcium oxalate kidney stone formers and normal subject. *J Chron Dis*. 1976; 29: 745-749.
- 123.- Boecker S, Förster S. Influence of carbohydrates on uric acid synthesis in the isolated perfused chicken liver. En Muller MM, Kaiser E, Seegmiller JE. Purine metabolism. Plenum Press : Nueva York. 1977; 500.
- 124.- Coe FL, Parks JH. Uric acid and calcium oxalate stone. En Coe FL. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. Year Books Medical Publishers: Chicago. 1987; 205-231.
- 125.- Badenoch AW. Uric acid stone formation. *Br J Urol*. 1960; 32: 374-378.

- 126.- Williams-Larson AW. Urinary calculi associated with purine metabolism. Uric acid nephrolithiasis. **Endocrinol and Metal Clin North Am.** 1990; 19: 821-834.
- 127.- Pak CYC, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. **Kidney Int.** 1986; 30: 422-428.
- 128.- Fellström B, Backman V. Urinary excretion of urate in renal calcium stone disease and in renal tubular acidification disturbances. **J Urol.** 1982; 127: 589-592.
- 129.- Donné MA. Tableau de differents depots matières salines et substances organisées qui se font dans les urines, presentant les caracteres propres é les distinguer entre eux et à reconnaître leur nature. **C R Acad Sci (Paris).** 1838; 1: 419.
- 130.- Desmars JF, Tawashi R. Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. **Biochim Biophys Act.** 1973; 313: 256-258.
- 131.- Williams HE, Smith LH Jr. Disorders of oxalate metabolism. **Am J Med.** 1968; 45: 715-718.
- 132.- Kun E, Dechary JM. The oxidation of glycolic acid by a liver enzyme. **J Biol Chem.** 1954; 210: 269-273.
- 133.- Zarembski PM, Hodgkinson A. Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. **Clin Chem Acta.** 1969; 25: 1-4.
- 134.- Dobbins JW, Binder HJ. Importance of the colon in the enteric hyperoxaluria. **N Engl J Med.** 1977; 296: 298-299.

- 135.- Barilla DE, Notz C. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. **Am J Med.** 1978; 64: 579-562.
- 136.- Hodgkinson A, Wilkinson R. Plasma oxalate concentration and renal excretion of oxalate in man. **Clin Sci.** 1974; 46: 61-65.
- 137.- Robertson W.G, Peacock M. The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria. **Nephron.** 1980; 16: 105-110.
- 138.- Brinkley L, McGuire J, Gregory J, Pak CYC. Bioavailability of oxalate in foods. **Urology.** 1987; 17 Num 6: 534-538.
- 139.- Coe FL, Parks JH, Hyperoxaluric state. Coe F.L. ed. **Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment.** Year Book Medical Publishers: Chicago 1987; 172-204.
- 140.- Williams HE, Wandzilak TR. Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. **J Urol.** 1989; 141: 742-749.
- 141.- Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CYC. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal absorptive hypercalciuria. Effect of calcium and magnesium. **Am J Med.** 1978; 64: 579-585.
- 142.- Williams HE. Oxalic acid and hyperoxaluric syndromes. **Kidney Int.** 1978; 13: 410-417
- 143.- Baggio B, Gambaro G, Marchini F, Cicerello E, Tenconi R, Clementi M, Borsatti A. An inheritable anomaly of red cell oxalate transport in primary calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. **N Engl J Med.** 1986; 314: 599-604.
- 144.- Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. **Kidney Int.** 1991; 39: 1283-1298.

- 145.- Rosemberg LE, Durant JL. Genetic heterogeneity in cystinuria. Evidence for allelism. **Trans Assoc Am Physicians.** 1966; 79: 284-287.
- 146.- Gtman M, Braf Z, Kaver I, Saltzmann S, Baron JM. The role of the Radionuclide Renal Study in the management of renal colic. **Br J Urol.** 1993; 71: 530-534.
- 147.- Ibarz SL. Conocimientos básicos de las distintas técnicas alternativas a la cirugía abierta. Caralps A., Rapado A., Saladie J.M., Pérez Castro E.(ed). *Litiasis Urinaria.* Doyma: Barcelona 1991; 103-111
- 148.- Chaussy CG, Fuchs GJ. Current state and future developments of non invasive treatment of human urinary stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. **J Urol.** 1989; 141: 822-825.
- 149.- Lingeman JE, Woods J, Toth PD, Evan AP, Mc Ateer J.A. The role of lithotripsy and its side effects. **J Urol.** 1989; 141: 793-797.
- 150.- Palmer BW, Norman RW. Retroperitoneal air, extracorporeal shock wave lithotripsy and epidural anesthesia. **J Urol** 1989; 141: 844-845.
- 151.- De Almeida C, Lopes M, Ferreira U, Rodrigues N. Blood pressure changes after extracorporeal shock wave lithotripsy in normotensive patients. **J Urol.** 1993; 150: 1765-1767.
- 152.- Torrecilla C, Contreras J, Tesedo X, López-Costea H, Pérez-Céspedes M, Serrallach N. Tratamiento ambulatorio sin anestesia de la litiasis urinaria mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque. 7000 casos. **Actas Urol Esp.** 1993; 17: 47-52.
- 153.- Mctoughlin J, Farah N, Williamas G. Comparison of Nephrostomy drainage systems. **Br J Urol.** 1993; 72: 841-843
- 154.- Segura JW. The role of percutaneous surgery in renal and ureteral stone removal. **J Urol.** 1989; 141: 778-779.

- 155.- Drach GW. Surgical overview of urolithiasis. **J Urol.** 1989; 141: 780-781.
- 156.- Consensus Conference (J.A.M.A. 260: 978-981, August 19, 1988): Prevention and treatment of kidney stones. **J Urol.** 1989; 141: 804-808.
- 157.- Robertson W.G, Peacock M, Heyburn P.J, Hanes F.A, Rutherford A, Clementson E, Swaminathan R, Clarck P.B. Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians. **Br J Urol.** 1979; 51: 427-431.
- 158.- Preminger G.M. Pharmacologic treatment of calcium calculi. **Urol Clin.** 1987; 14: 325-333.
- 159.- Ljunghall S, Backman U, Danielson B.G, Fellstrom B, Johanson G, Winkstrom B. Prophylactic treatment of renal calcium stones. Experiences with dietary advice cellulose phosphate and thiazides. **Scan J Urol Nephrol.** 1980; 53: 239-252.
- 160.- Barceló P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. **J Urol** 1993; 150: 1761-1764.
- 161.- Pak CYC. Cálculos de calcio. En Caralps A, Rapado A, Saladié JM, Pérez Castro E. Litiasis Urinaria. Doyma: Barcelona. 1991. 53-60.
- 162.- Nicar MJ, Hsu MC, Fetner C. Urinary response to oral potassium citrate therapy for urolithiasis in a private practice setting. **Clin Ther.** 1986; 8: 219-225.
- 163.- Pak CYC, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. **Arch Intern Med.** 1986; 146: 863-867.
- 164.- Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. **J Urol.** 1985; 134: 10-19.

- 165.- Torres A, Lorenzo V, Gonzalez-Posada JM, Gómez MA, Ramón B, Alarcó R. Niveles séricos de osteocalcina en la distrofia renal: comparación con la histomorfometría ósea. *Nefrología*. 1986; 6: 41-47.
- 166.- Ashby RA, Sleet RJ. The role of citrate complexes in preventing urolithiasis. *Clin Chem Acta*. 1992; 210: 157-165.
- 167.- Williams J, Radman J, Peterson C. A randomised doubleblind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 1984; 311: 760-764.
- 168.- Williams SJ, Rodman JS, Peterson CM. A randomized double blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 1984; 311: 760-764
- 169.- Woessner S, Lafuente R, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico 3ªed. Ed. Médicis. 1991.
- 170.- Sprayd R, et al. Multilayer film elements for clinical analysis. *Clin Chem*. 1969; 6: 24.
- 171.- Friedewald WT, Levy, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-502.
- 172.- Dominguez Cabrera C. Estudio de los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo y de las hormonas calciotropas en una población femenina Gran Canaria sana. Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas. Febrero 1994.
- 173.- Reeve D. The use of biochemical and isotopic studies in the investigation of bone disorders. En: Stevenson JC (eds). *New techniques in metabolic bone disease*. Wright. Londres. 1990; 92-102.
- 174.- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med*. 1975; 292: 497-500.

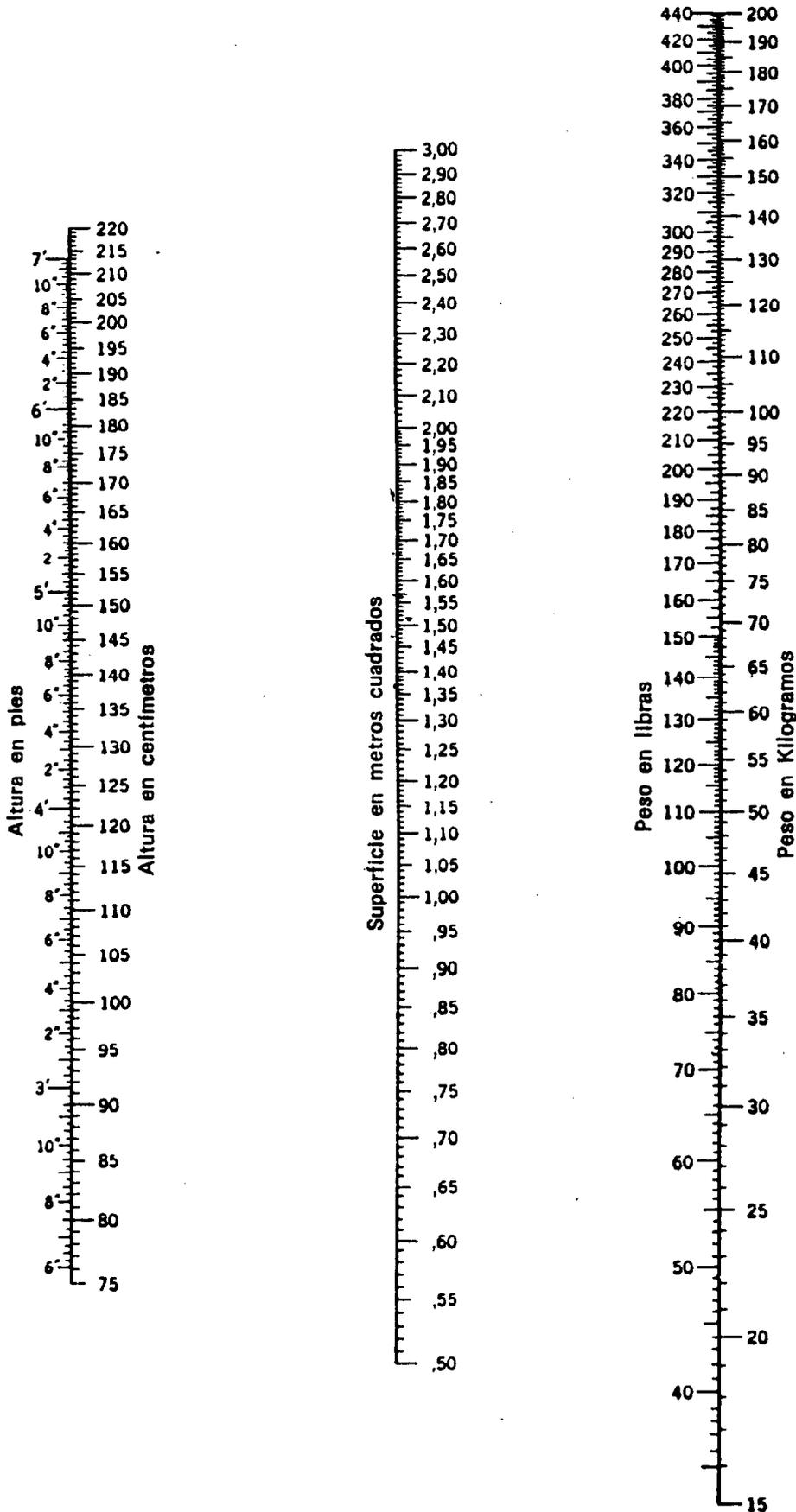
- 175.- Bijvoet OLM. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clinical Science* 1969; 37: 23-36.
- 176.- Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for a derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975 2: 309-310.
- 177.- Stamp TC, Stacey TE. Evaluation of theoretical renal phosphorus threshold as an index of renal phosphorus handling. *Clin Sci.* 1970; 39: 506-516.
- 178.- Bijvoet OLM. Bloodspiegel, tubulair maximum en Urtscheiding von fosfaat. Mechelen. Dessain. 1967.
- 179.- Navarro MC. Estudio del metabolismo fosfocálcico en niños sanos, en nuestro medio. Tesis doctoral. Universidad de la Laguna. 1986.
- 180.- Bijvoet OLM. Indices for the measurement of the renal handling of phosphate. In renal handling of phosphate. Ed. Massry SG. and Fleish H. Plenum Medical Book Company. New York 1980; 1-37.
- 181.- Kruse K, Kracht U, Göppert G. Renal threshold Phosphate concentration. (TmPO<sub>4</sub>/GFR). *Arch Diseases Childhood.* 1982; 57: 217-223.
- 182.- Judith AW. Ultrasonography in the diagnosis of renal obstruction. *B M J* 1990; 301: 944-946.
- 183.- Copercini B, Pecchini F, Romano C. Hyperphosphaturia associated with hypercalciuria in renal calcium stone patients. *Contr Nephrol.* 1987; 58: 152-155.
- 184.- Hernández D. Estudio de la masa ósea en la mujer canaria sana. Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. 1993
- 185.- Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria. *Proc R Soc Med.* 1953; 46: 1077-1081

- 186.- Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. **J Clin Invest.** 1973; 52: 134-142.
- 187.- Fuss M, Pepersack T, Corvilain J, Bergmann P, Simon J, Body JJ. Calcitonin secretion in idiopathic renal stone formers. **J Bone Miner Res.** 1991; 6: 35-38.
- 188.- Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Vertebral mineral content in diet dependent and diet-independent hypercalciuria. **J Urol.** 1991; 146: 1334-1338.
- 189.- Rico H, Paramo P, Pérez del Molino J, Nacarino L, Yagüe M. Osteocalcin, Parathormone and hypercalciuria. **Eur urol.** 188; 15: 239-242.
- 190.- Coe FL, Parks JH. Fisiopatología de la nefrolitiasis y formas de tratamiento. **Hosp Pract.** Ed Español. 1988; 3: 7-21.
- 191.- Montaña M, Pérez Cano R, Galán Galán F et al. Alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes con litiasis renal. **Med Clin.** 1985; 84: 512-515.
- 192.- Pietschmann F, Breslau NA, Pak CYC. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. **J Bone Miner Res.** 1992; 7: 1383-1388.
- 193.- Pak CYC. Kidney stones: pathogenesis, diagnosis and therapy. En Avioli LV, Krane SM. ed. *Metabolic bone disease.* 2º ed. Filadelfia, Saunders. 1990; 823-849
- 194.- Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitmamin D and vertebral mineral density in hipercalciuric calcium stone formers. **Kidney Int.** 1991; 39: 1193-1205.
- 195.- Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting hypercalciuria. **J Clin Endocrinol Metab.** 1990; 71: 138-145.

- 
- 196.- Barkin J, Wilson DR, Manuel MA, Bayley A, Murray T, Harrison J. Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. **Miner Electrol Metab.** 1985; 11: 19-24.
- 197.- Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. **Scand J Urol Nephrol.** 1976; 10: 154-156.
- 198.- Glasscock RJ, Bremer BM. Principales Glomerulopatías. En Harrison. Principios de Medicina Interna. (Eds). Wilson, Braunwald, Isselbacher et al. Ed McGraw Hill-Interamericana 12<sup>o</sup> Edición. Vol II. Madrid. 1991; 1352-1365
- 199.- Bello I, Ruilope LM, Pérez J, et al. Fósforo e hipertensión arterial en la hipercalciuria idiopática. **Med Clin.** 1983; 81: 712-713.
- 200.- Delmas PD. Marcadores bioquímicos del turn-over óseo en la osteoporosis. En Osteoporosis, etiología, diagnóstico y tratamiento. Ed. Kigs BL, Meltone MJ III. Raven, Nueva York. 1988; 321-342.

# ANEXOS

Nomograma para la determinación de la superficie corporal de niños y adultos \*



\* De Boothby, W. M. y Sandiford, R. B.: Boston M. & S. J. 185:337, 1921.

ANEXO 2  
PROTOCOLO UROLITIASIS EN NUESTRO MEDIO

1.- DATOS DE FILIACION:

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_  
EDAD \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ SEXO -1---2-  
HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_ DOMICILIO \_\_\_\_\_  
TELEFONO \_\_\_\_\_ ESTADO CIVIL -S-C-V-D-R-

2.- DATOS CLINICOS:

T.ART: \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_ SUPERF.CORP \_\_\_\_\_

BODY MASS INDEX \_\_\_\_\_ SOBREPESO \_\_\_\_\_

CLINICA: -1---2-

EN CASO DE -2-:

1. Episodio unico
2. Dos episodios
3. Multiples episodios

EDAD PRIMER COLICO \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE :

ATENCION HOSPI:

COLICO: -1---2-  
HEMATURIA: -1---2-  
INFEC.URI: -1---2-  
EXPUL.CAL: -1---2-

INGRESA:-1--2-  
URGENCI:-1--2-

OTRAS ENFERMEDADES:

HIPERTENSION -1---2-  
DIABETES -1---2-  
HLP -1---2-

MENOPAUSIA -1---2-

EDAD \_\_\_\_\_

AÑOS CON MENO \_\_\_\_\_

3.- ANTECEDENTES FAMILIARES: -1---2-

ABUELOS: -1---2-  
PADRES: -1---2-  
TIOS: -1---2-  
HERMANOS: -1---2-  
HIJOS: -1---2-  
OTROS: -1---2-

4.- DATOS COMPLEMENTARIOS :

1.- HEMOGRAMA:	H1	H2
LEUCOCITOS	_____	_____
HEMATIES	_____	_____
HEMOGLOBINA	_____	_____
VCM	_____	_____
PLAQUETAS	_____	_____
VSG	_____	_____
2.-BIOQUIMICA	B1	B2
UREA	_____	_____
CREATININA	_____	_____
A.URICO	_____	_____
Na	_____	_____
K	_____	_____
GLUCOSA	_____	_____
COLESTEROL	_____	_____
TRIGLICER	_____	_____
HDL-COL	_____	_____
LDL-COL	_____	_____
PROT.TOTAL	_____	_____
CA	_____	_____
P	_____	_____
CA. correg.	_____	_____
TGO	_____	_____
TGP	_____	_____
GGT	_____	_____
FFALCALINA	_____	_____
FATR	_____	_____
3.-ORINA ELEMENTAL	OE1	OE2
pH	_____	_____
DENSIDAD	_____	_____
SEDIMENTO	-1---2-	-1---2-
CALCIO	_____	_____
CREATININA	_____	_____
CA/CR (ayunas)	_____	_____
4.-ORINA 24 HORAS	O241	O242
VOLURIA	_____	_____
(CR)	_____	_____
(CA)	_____	_____
(P)	_____	_____
(URICO)	_____	_____
(OHP) mg/l	_____	_____
(CITRATO)	_____	_____
(OXALATO)	_____	_____
(AMPc)	_____	_____
CA	_____	_____
P	_____	_____
URICO	_____	_____
CITRATO	_____	_____
OXALATO	_____	_____
5.-UROCULTIVO	URO1	URO2
GERMEN	-1---2-	-1---2-

6.-RADIOLOGIA RX1 RX2  
CALCULO -1---2- -1---2-  
LOCALIZA \_\_\_\_\_

7.-MEDICINA NUCLEAR MN1 MN2  
PTH \_\_\_\_\_  
GLA \_\_\_\_\_  
CT \_\_\_\_\_

8.-DENSITOMETRIA QDR1 QDR2  
L1 \_\_\_\_\_  
L2 \_\_\_\_\_  
L3 \_\_\_\_\_  
L4 \_\_\_\_\_  
L1-L4 \_\_\_\_\_  
TROCANTER \_\_\_\_\_  
CUELLO \_\_\_\_\_  
INTERTROCANT \_\_\_\_\_  
WARD \_\_\_\_\_  
TOTAL \_\_\_\_\_

9.-PRUEBA DE SOBRECARGA DE CALCIO

A. ORINA BASAL TRAS 1 SEMANA DE RESTRICCIÓN (1º) 7am

Ca \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_ Ca/Cr \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_  
2. ORINA BASAL (2º) 9 am.

Ca \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_ Ca/Cr \_\_\_\_\_  
3. ORINA TRAS SOBRECARGA

Ca \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_ Ca/Cr \_\_\_\_\_ % increm \_\_\_\_\_

4. SANGRE

Ca \_\_\_\_\_ PRT.TOT \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ Ca correg \_\_\_\_\_

10.-ESTUDIO DEL CALCULO

CALCICO: -1---2-

1.-OXALATO CALCICO 2.-FOSFATO CALCICO 3.-MEZCLA

4.-URICO 5.-CALCIO Y URICO 6.-ESTRUVITA 7.-OT

11.-DIAGNOSTICO

HIPERCALCIURIA: -1---2-

A.-ABSORTIVA

X.-TIPO1

Y.-TIPO2

B.-RENAL

C.-RESORTIVA

- 1.-CALCIO SOLO 2.-URICO SOLO 3.-OXALATO SOLO  
 4.-CITRATO SOLO 5.-CA Y URICO 6.-CA Y OTROS  
 7.-CA,URICO Y OTROS

12.-TRATAMIENTO

HA RECIBIDO LITOTRIZIA -1--2-  
 HABIA SEGUIDO TRAT.MEDICO DE FONDO -1--2-  
 EL QUE SE LE PRESCRI LO SIGUE CORRECTAMEN -1--2

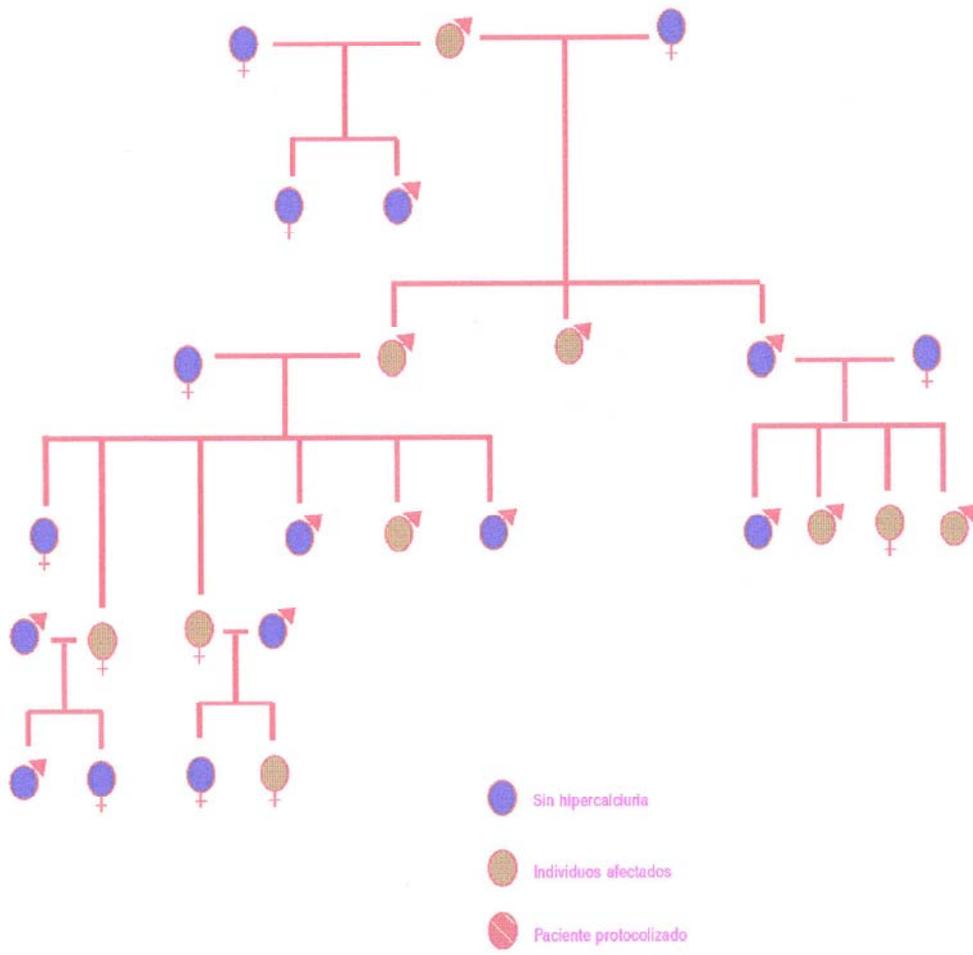
1.- ANACALCIT 2.- TIAZIDAS 3.- ZILORIC

4.- SOLUCION SHOT 5.- RESTRC.OXALATOS

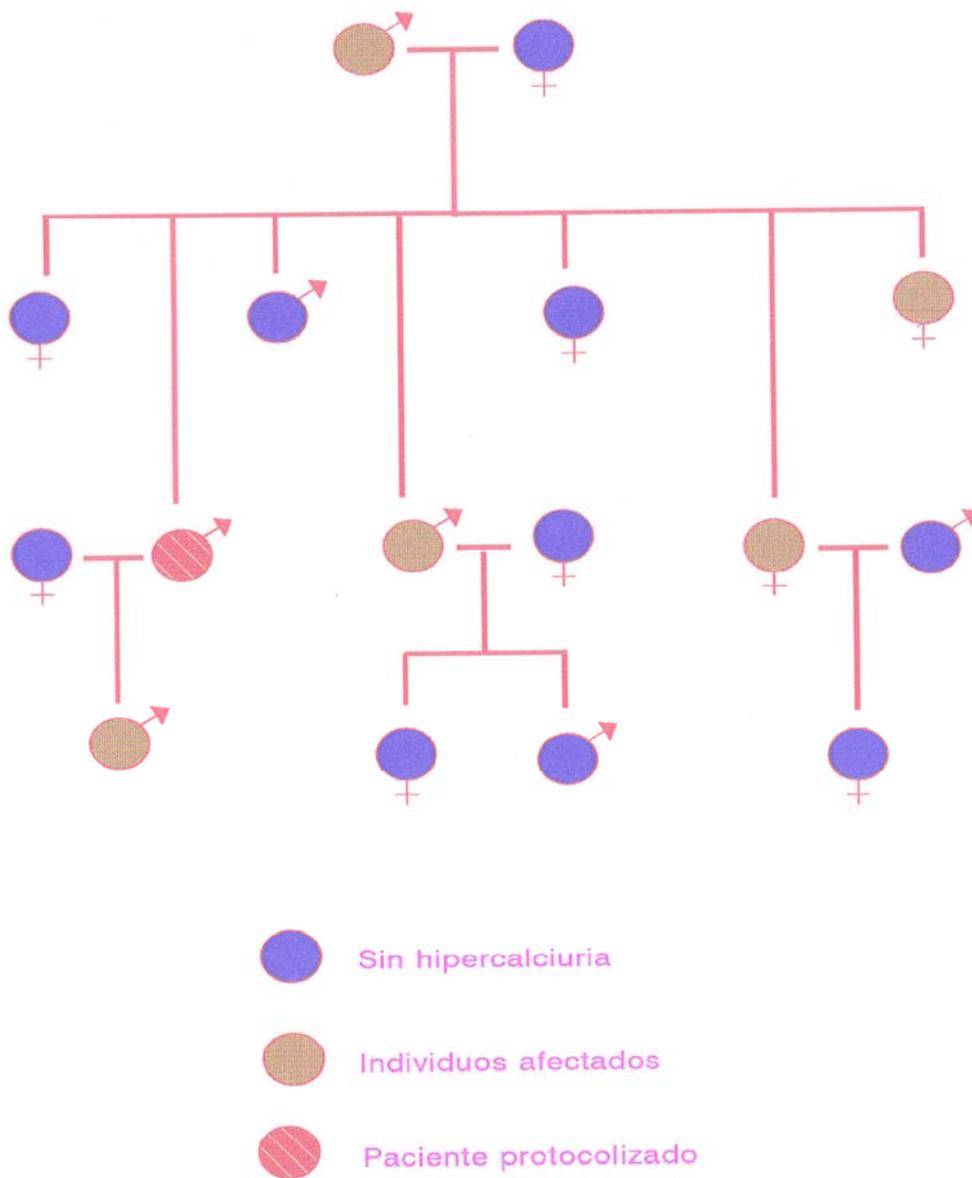
6.- ANACALCIT +TIAZIDAS 7.- ANACALCIT+ZILORIC

8.- TIAZIDAS + ZILORIC 9.- OTRAS \_\_\_\_\_

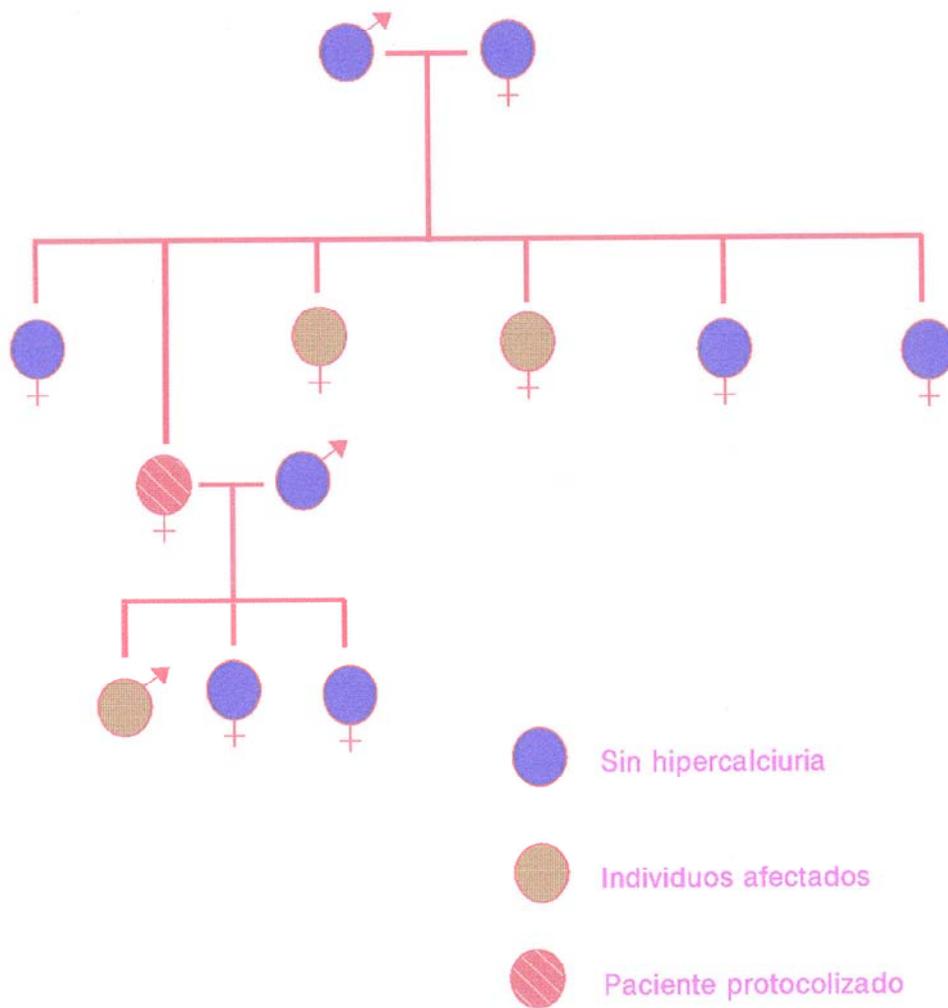
RESTRICCION LACTEA: -1---2-



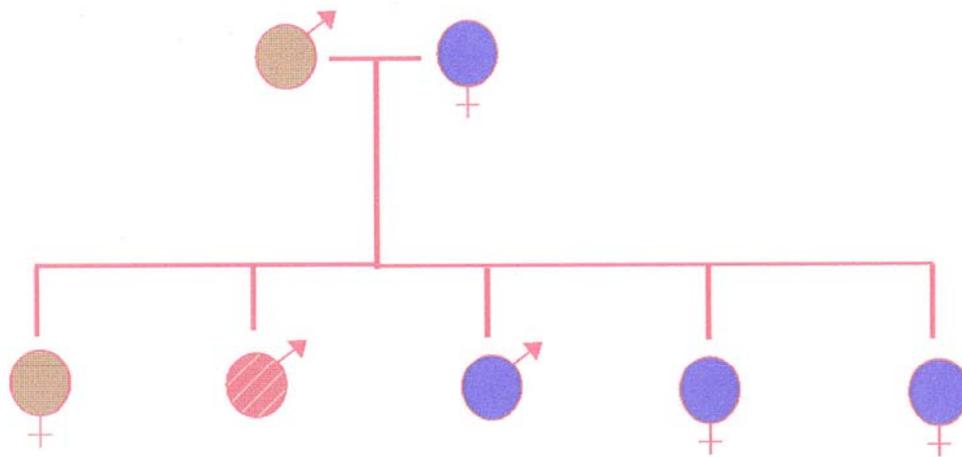
Anexo 3.1  
 Familia afectada de hipercalcemia renal



Anexo 3.2  
 Familia afecta de Hipercalcemia absorptiva



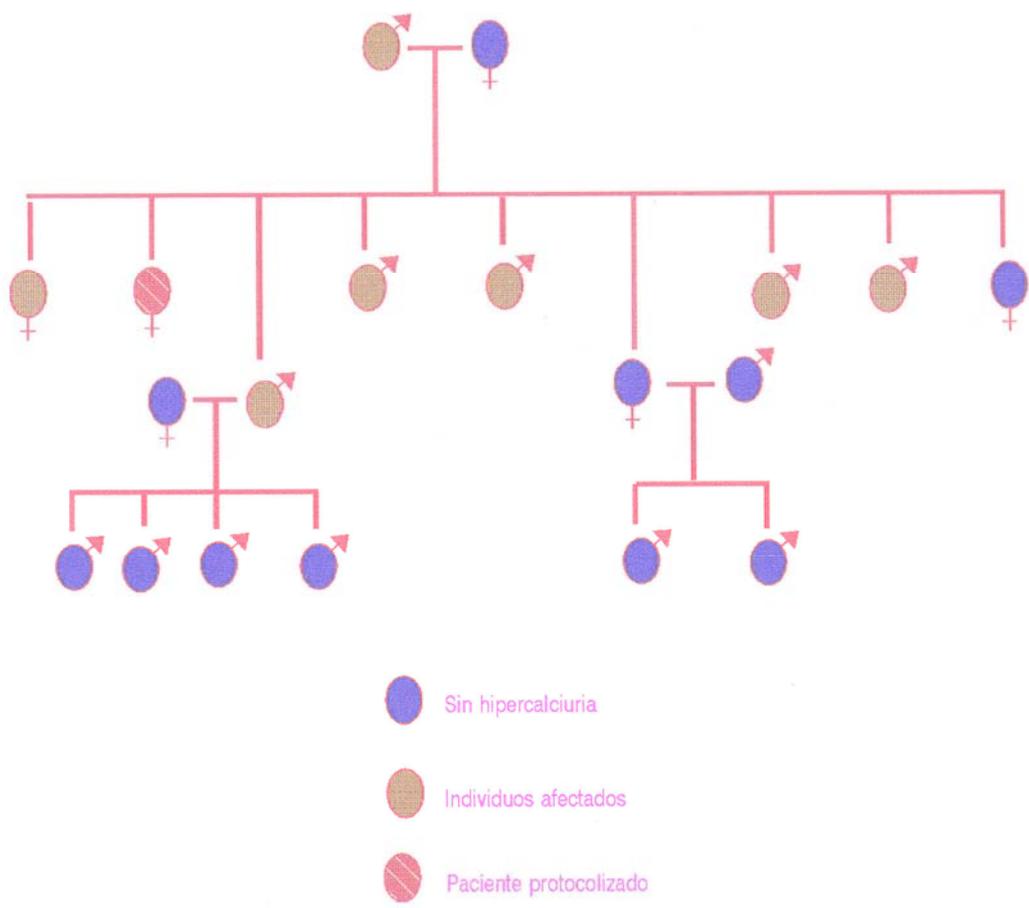
Anexo 3.3  
 Familia afecta de Hipercalcemia absorptiva



-  Sin hipercalciuria
-  Individuos afectados
-  Paciente protocolizado

### Anexo 3.4

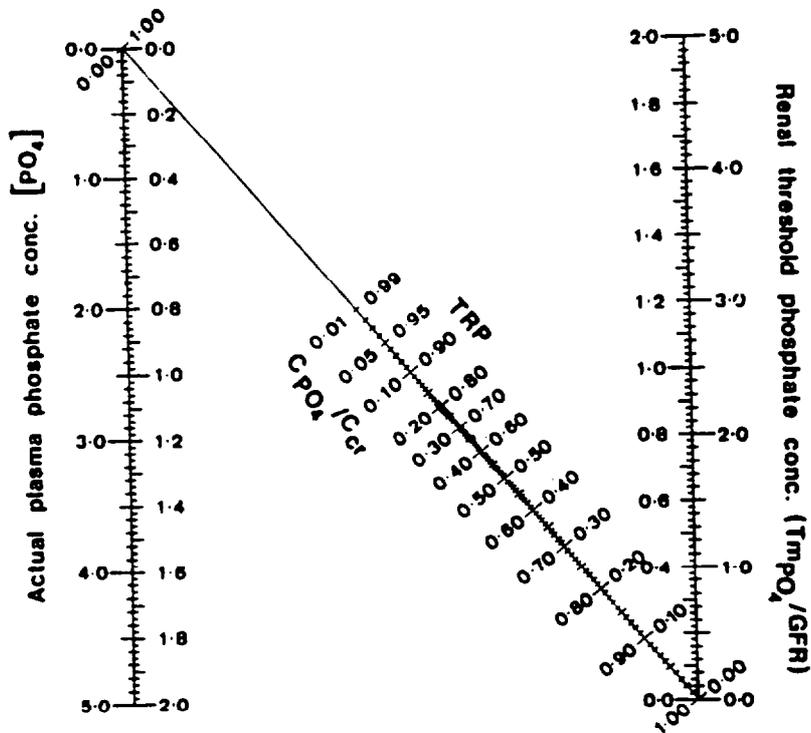
Familia afectada de Hipercalciuria absortiva



### Anexo 3.5

Familia afecta de Hipercalcemia absorptiva

ANEXO 4



Nomogram for the derivation of the renal threshold concentration for phosphate.  
 (From Walton and Bijvoet, 1975.)