

**“ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LITIASIS URINARIA
CÁLCICA Y OSTEOPOROSIS EN UNA MUESTRA
POBLACIONAL DE LA ISLA DE GRAN CANARIA”**



**Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Programa de Doctorado “Avances en Medicina Interna”
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria**

Tesis doctoral presentada por: Antonio Blanco Díez

Directores: Dr. Manuel Sosa Henríquez

Dr. Nicolás Chesa Ponce

Directores

Directores

Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, 17 de mayo de 2010

Si he conseguido ver más lejos, es porque me he aupado en hombros de gigantes.

Isaac Newton

A mis padres

A Alicia

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de este trabajo hubiera sido imposible sin la aportación personal de un gran número de familiares, amigos y compañeros, que con sus conocimientos y amistad, me brindaron todo el apoyo necesario. En este apartado quiero agradecer muy especialmente:

A mi madre por el apoyo, el ánimo, la comprensión, en definitiva por ser madre. También por enseñarme con su ejemplo a luchar por todo, aunque parezcan causas imposibles...

A mi padre por hacerme sentir siempre su presencia, desde lo alto...

A mi familia: mi hermano, mis suegros, mis cuñados, mis primas... por su estímulo y constante apoyo, siempre su cariño.

Al Dr. Manuel Sosa Henríquez, Director de esta Tesis por sus consejos, su apoyo y su permanente sonrisa, a pesar de la carga diaria de trabajo.

Al Dr. Nicolás Chesa Ponce, Director de esta Tesis, que no solo participó en ella como control, sino que gracias a su estímulo y a su constante preguntar “¿qué tal la llevas?” consiguió que la terminase.

A mis compañeros del Servicio de Urología por su apoyo, en especial al Dr. José Armas Molina, por su amistad, el ánimo prestado y por permitirme además, incluir pacientes suyos en este estudio.

A las enfermeras, administrativas y auxiliares de la Unidad de Pruebas Funcionales de Urología, que además de implicarse como controles! soportaron una sobrecarga de trabajo para citar y entrevistar a los pacientes, añadido al que desarrollan intensamente a diario.

A Tere y a Isabel, trabajadoras incansables de Consultas Externas por haberse implicado como controles y sobre todo por aceptar un trabajo a mayores, citando pacientes para este estudio.

A José Sarmiento Santana, parte fundamental del trabajo, por realizar más de doscientos estudios densitométricos y ultrasonográficos. Dichos estudios fueron una carga extra a su trabajo y jamás recibí una mala cara ni un “no” por respuesta.

A José María Limiñana Canal, gran estadístico al que debo el análisis exhaustivo de este trabajo. A quién, debo decir, molesté en exceso con dudas, preguntas... y siempre me ayudó con una sonrisa.

A los miembros del Departamento de Bioquímica y Servicio de Radiología del Hospital Insular, por su colaboración desinteresada en este trabajo.

A todos nuestros pacientes que nos permiten aprender algo nuevo a diario y por supuesto, a los controles sanos que se presentaron a este estudio sin más ánimo que echarnos una mano.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento...

Por último, a Alicia, que además de ser mi mujer y compañera en la vida durante más de 14 años, apoyarme, comprenderme, estimularme, participó activamente en la edición de este trabajo, con su minuciosidad y orden. Por todo lo que le debo, no tengo palabras y sencillamente el mejor homenaje es dedicarle esta TESIS.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	12
I. UROLITIASIS.....	12
1. <i>Definición</i>	12
2. <i>Epidemiología</i>	13
a) Factores Intrínsecos.	13
b) Factores Extrínsecos.....	15
3. <i>Etiología y etiopatogenia</i>	21
a) Constante de solubilidad termodinámica, saturación y sobresaturación.	21
b) Nucleación, crecimiento de cristales y agregación.....	22
c) Moléculas modificadoras de la formación de cristales	23
d) Matriz de los cálculos	25
e) Alteraciones anatómicas.....	25
f) Génesis de los diferentes cálculos.....	25
4. <i>Clínica</i>	38
a) Cólico nefrítico.....	39
b) Hematuria.....	40
c) Dolor lumbar.....	40
d) Síntomas varios.....	41
d) Complicaciones	41
5. <i>Diagnóstico</i>	44
a) Estudios de imagen	44
b) Estudio analítico	49
6. <i>Tratamiento</i>	53

a)	Tratamiento médico	53
b)	Litotricia extracorpórea	62
c)	Tratamiento quirúrgico	65
II.	OSTEOPOROSIS	70
1.	<i>Concepto</i>	70
2.	<i>Epidemiología</i>	70
a)	Epidemiología de la osteoporosis.	70
b)	Epidemiología de las fracturas osteoporóticas.....	71
c)	Epidemiología de los factores de riesgo.	72
3.	<i>Etiología.</i>	75
4.	<i>Clasificación de la osteoporosis</i>	77
5.	<i>Manifestaciones clínicas. Complicaciones</i>	78
6.	<i>Fisiopatología</i>	82
a)	Regulación de la remodelación ósea	82
b)	Calidad ósea.....	86
c)	Remodelado óseo. Balance negativo. Aumento del recambio. Espacio en remodelación	91
7.	<i>Diagnóstico</i>	96
a)	Introducción.....	96
b)	Densitometría ósea (DXA).....	97
c)	Ultrasonografía cuantitativa	100
d)	Radiología convencional.....	102
e)	Marcadores bioquímicos del remodelado óseo.....	102
III.	UROLITIASIS Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO.....	108
1.	<i>Introducción</i>	108
2.	<i>Teorías acerca de la patogénesis</i>	109
a)	Dieta pobre en calcio	109

b) Hiperuricosuria:	109
c) Acidosis metabólica:	110
d) Citoquinas, prostaglandinas y receptor de Vitamina D	110
e) Nivel socioeconómico	111
g) Pacientes normocalciúricos	111
3. <i>Implicaciones</i>	112
a) Dieta	112
b) Prevención y diagnóstico precoz de osteoporosis en pacientes litiasicos	112
c) Información al paciente litiasico acerca de la densidad ósea	113
OBJETIVOS.....	115
MATERIAL Y MÉTODOS	117
I. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	118
II. INFORMACIÓN Y DOCUMENTOS A CUMPLIMENTAR.....	118
1. <i>Consentimiento informado</i>	118
2. <i>Datos antropométricos</i>	118
3. <i>Cuestionario</i>	119
a) General.....	119
b) Mujeres.....	119
c) Datos sobre litiasis (casos).....	120
III. LABORATORIO	121
1. <i>Hemograma</i>	121
2. <i>Bioquímica sanguínea</i>	121
3. <i>Perfiles de metabolismo óseo</i>	121
4. <i>Orina de 24 horas</i>	122
5. <i>Citrato en orina de 24 horas</i>	122

6. Sedimento urinario	122
7. Cultivo de orina.....	122
8. Análisis del cálculo	122
9. Densitometría ósea	123
10. RX.....	124
11. Ultrasonidos	124
IV. ORDEN DE CUMPLIMENTACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS	126
RESULTADOS	134
I. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS CASOS.....	134
II. ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES: SEXO, EDAD Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	135
III. ESTUDIO COMPARATIVO ESTILOS DE VIDA Y HÁBITOS DIETÉTICOS.....	137
IV. ESTUDIO COMPARATIVO DE DATOS CLÍNICOS.....	139
V. ESTUDIO COMPARATIVO DE ANALITICA GENERAL.....	141
VI. ESTUDIO COMPARATIVO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO Y HORMONAS CALCITRÓPAS.....	145
VII. ANALITICA DE ORINA 24 HORAS, SISTEMÁTICO DE ORINA Y UROCULTIVO.....	148
VIII. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES.....	151
IX. ESTUDIO DE DXA.....	153
X. ESTUDIO DE ULTRASONIDOS.....	157
DISCUSIÓN	162
CONCLUSIONES	180
BIBLIOGRAFÍA	182

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población	136
Tabla 2. Estilos de vida y hábitos nutricionales	138
Tabla 3. Datos clínicos.....	140
Tabla 4. Hemograma	142
Tabla 5. Bioquímica elemental.....	143
Tabla 6. Perfil lipídico.....	144
Tabla 7. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonal calciotropas.	146
Tabla 8. Orina de 24 horas	149
Tabla 9. Sistemático y cultivo.....	150
Tabla 10. Fracturas.....	152
Tabla 11. Valores densitométricos. T-Scores. Varones.....	154
Tabla 12. Valores densitométricos. T-Scores. Mujeres	155
Tabla 13. Valores densitométricos. T-Score.....	156
Tabla 14. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores. Varones.....	158
Tabla 15. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores. Mujeres	159
Tabla 16. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores.....	160

INTRODUCCIÓN. UROLITIASIS

I. UROLITIASIS

1. Definición

La litiasis (del griego *lithos*: piedra) urinaria, es una condición consistente en la formación de cálculos debido a diferentes condicionantes, que causan alteraciones en cualquier segmento de la vía urinaria, desde las papilas renales hasta la uretra distal.

Los estudios arqueológicos muestran que las litiasis urinarias afligían a la humanidad desde por lo menos el año 4800 A.C.¹. Los médicos griegos y romanos estudiaron los síntomas y tratamientos de la litiasis urológica, prestando poca atención a la localización del cálculo o las causas de su formación. La cirugía urológica ya fue reconocida por Hipócrates, quién escribió en su juramento “...no cortaré, ni aún por el cálculo, sino que dejaré tales procedimientos a los practicantes del arte”².

Ha sido y es un problema mayor de salud, que genera importante morbilidad y afortunadamente, hoy en día, menos mortalidad que en el pasado. Actualmente la pérdida de unidades renales ha disminuido debido al mejor conocimiento de la fisiopatología, a las mejoras en el estado de salud general en los países desarrollados y a la aplicación de técnicas menos invasivas y traumáticas para su tratamiento. Sin embargo, hoy el gran problema consiste, no tanto en el tratamiento, como en el intento de prevención de dicha entidad, así como el descubrimiento de factores de riesgo que nos permitan definir los pacientes más susceptibles de desarrollar esta entidad y así prevenirla.

2. Epidemiología

a) Factores Intrínsecos.

Genéticos: Alrededor del 25% de los pacientes con cálculos renales tienen una historia familiar de litiasis renal³. Estudios genéticos realizados por *Resnick*⁴ y *Mc Geown*⁵, concluyeron que la litiasis urinaria puede ser el resultado de un defecto poligénico con penetrancia parcial. Sin embargo *White*⁶ observó que la excreción urinaria de calcio era significativamente más elevada en los cónyuges de los pacientes formadores de cálculos que en los de las personas que no los formaban. Por tanto postuló que tanto la dieta casera como las tendencias familiares deben ser consideradas en las teorías sobre la etiología de la litiasis urinaria. *Curham y cols.*³, encontraron que los cálculos renales se formaban más frecuentemente en hombres cuando tenían historia familiar de litiasis que cuando no la tenían. En un estudio longitudinal de seguimiento de 37999 profesionales de la salud del sexo masculino, la historia familiar de litiasis fue más de tres veces mayor en los hombres con cálculos renales que en los no formadores de cálculos. El riesgo relativo de formación de cálculos continuó siendo alto aun después de ajustar por una variedad de factores de riesgo como ingestión de calcio y excreción de metabolitos urinarios.

En un estudio poblacional de 1309 mujeres con litiasis renal, *Sowers y cols.*⁷, hallaron que la formación renal de cálculos no estaba asociada con el lugar de residencia, la dieta alta en oxalato o calcio, o la elevada ingesta calórica. La falta de correlatos ambientales identificables sugiere la existencia de componentes genéticos para la formación de cálculos renales.

Por otra parte, sabemos que existen varios factores hereditarios que provocan litiasis renal. La acidosis tubular renal familiar se asocia a nefrolitiasis y

nefrocalcinosis en casi el 70% de los pacientes⁸. La cistinuria es un trastorno generado por un gen homocigoto de herencia recesiva. Asimismo la xantinuria y la dihidroxiadeniuria son trastornos hereditarios infrecuentes que causan litiasis renal. En pacientes con síndromes de litiasis renal hipercalcémica ligados al cromosoma X, enfermedad de Dent, nefrolitiasis recesiva ligada al X y con raquitismos hipofosfatémicos recesivos ligados al cromosoma X, se han observado mutaciones en el gen CLCN5, que codifica un canal de cloro⁹.

Edad: La mayoría de los pacientes informan de un primer ataque de la enfermedad durante la adolescencia, sin embargo el pico de incidencia de enfermedad litiásica aparece entre los veinte y los cuarenta años^{10,11}.

Sexo: La incidencia según el sexo es de alrededor de tres hombres por cada mujer. Varios investigadores han expresado su opinión sobre la tendencia aparentemente similar de padecer enfermedad litiásica en varones y mujeres durante la niñez^{12,13}. Esta observación, unida al hecho de que el aumento de los niveles séricos de testosterona conduce a la producción de oxalato por el hígado¹⁴, condujo a postular que los niveles de testosterona más bajos pueden contribuir a proteger a las mujeres y a los niños contra la enfermedad litiásica por oxalato¹⁵. En un estudio del año 1999¹⁶ se concluyó que los andrógenos aumentan la excreción urinaria de oxalato, la concentración plasmática del mismo y el depósito renal de cristales de oxalato de calcio, mientras que los estrógenos la disminuyen. Sin embargo, *Van Aswegen y cols.*¹⁷, hallaron que la concentración urinaria de testosterona en pacientes formadores de cálculos fue más baja que en los controles. *Welshman*¹⁸ demuestra un incremento de las concentraciones de citrato urinario en mujeres, lo que les llevó a postular que este hecho puede proteger al sexo femenino de la litiasis cálcica. Las mujeres con cálculos recurrentes tienen una

prevalencia más alta de hipocitraturia que las que presentan el primer episodio de litiasis¹⁹.

b) Factores Extrínsecos.

Geografía: La prevalencia de litiasis urinaria es más elevada en áreas montañosas, desérticas o tropicales. Una revisión de varios estudios epidemiológicos alrededor del mundo realizada por *Finlayson* en 1974, estableció una prevalencia de enfermedad litiásica muy alta en Estados Unidos. Otras áreas de alta incidencias son las Islas Británicas, los países escandinavos, los mediterráneos, el norte de India y Pakistán, el norte de Australia y Europa Central. Las áreas de baja incidencia, incluyen América Central y del Sur, la mayor parte de África, y las áreas de Australia poblada por aborígenes¹⁵. La revisión de diferentes series realizada por *Ibarz*²⁰ muestra la siguiente tabla:

País	Año	Prevalencia %	País	Año	Prevalencia %
España	1980	5.06	Italia	1979	13
Gran Bretaña	1977	3.4	Suecia	1980	5
USA	1978	12	Alemania	1982	4
Holanda	1979	4.4	Austria	1986	4.8
Hungría	1979	1.2	Francia	1989	5.6

En lo referente a España, *Rousaud* presenta en 1986 un estudio epidemiológico nacional sobre litiasis²¹ que ha sido el principal referente para revisiones posteriores. Promovido por el Grupo de Litiasis de la Asociación Española de

Urología, el estudio fue realizado por la empresa CP Inmark SA de estudios y estrategias. Los datos se obtuvieron de un amplio muestreo nacional, empleando un sistema de encuesta domiciliaria a 2238 personas (600 familias) durante el periodo comprendido entre abril de 1985 y febrero de 1986. El trabajo fue presentado en un acto público pero no llegó a plasmarse en ningún soporte perdurable desde el punto de vista bibliográfico.

El estudio reveló que “la urolitiasis afecta al 15,1% de los hogares españoles, y al 4,16% de la población residente” (prevalencia), (4,5% de hombres frente a 3,82% de mujeres). El método para determinar la prevalencia es fiable, pero no sucede lo mismo con el dato de incidencia, obtenido de la extrapolación de las cifras. En un anexo del dossier se afirma que se producen 180.000 a 200.000 casos nuevos al año. Aplicado a la población de hecho de 1981 (última disponible en el INE en ese periodo de tiempo) de 37742561 habitantes, representa un 0,49% y no el 0,27 que se ha ido transcribiendo en revisiones posteriores. En otra publicación el mismo *Rousaud* cita su propio trabajo y redondea diciendo que “*más de 1700000 españoles han sufrido o están sufriendo de cálculos urinarios*”, añadiendo que “*el próximo año 103727 españoles se sumarán*” a esta cifra²². Si consideramos que se refiere al año 1993 (población de derecho de 39790955 habitantes), resulta una incidencia del 0,26%, más cercana al dato clásico del 0,27%.

La revisión más reciente de todos los estudios realizados hasta la actualidad sobre la incidencia y prevalencia de la litiasis en España ha sido publicada por la Fundación Puigvert en Mayo 2007. Siete trabajos de los revisados son de ámbito nacional y nueve sobre zonas concretas. La media de incidencia de la urolitiasis en España es del 0,73%, correspondiente a 325079 nuevos casos por año; y la de prevalencia es del 5,06%, correspondiente a 2233214 casos totales²³.

Factores climáticos y estacionales: El efecto de la geografía sobre la prevalencia de la litiasis, puede explicarse a través de sus efectos sobre la temperatura. Está demostrada la relación entre la temperatura medioambiental y la incidencia estacional de la enfermedad litiásica. *Prince y Scardino*¹² realizaron un análisis prospectivo de 922 apariciones de cálculos urinarios. El pico de incidencia ocurrió en julio, agosto y septiembre. La incidencia más alta de cálculos urinarios parece producirse después de alcanzarse la máxima temperatura media anual en el área estudiada. Las elevadas temperaturas aumentan la perspiración, lo que resulta en una orina concentrada, lo que promueve la cristalización urinaria. *Hallson y Rose*²⁴ demostraron que la cristaluria es más significativa durante los meses de verano en aquellos pacientes que forman cálculos. Aquellos pacientes con tendencia a formar cálculos de ácido úrico o cistina tienen un riesgo adicional.

*Parry y Lister*²⁵ presentaron un punto de vista alternativo, sugiriendo que la exposición a la luz solar causa un aumento de la producción de 1,25-dihidroxitamina D y un incremento en la excreción de calcio urinario.

Litiasis y fluídos: Uno de los conceptos predominantes en la literatura es que el aumento de la ingestión de agua, y por tanto de la producción de orina disminuye la incidencia de cálculos urinarios. Parece evidente que a mayor volumen de diuresis, menor posibilidad de precipitación de los solutos presentes en la orina y por tanto menor probabilidad de formación de cálculos. Existen dos factores importantes en relación a la ingestión de agua y la litiasis: el volumen de agua ingerido en contraposición al perdido por sudoración y respiración y el contenido en diversos minerales y oligoelementos en el agua ingerida. Aunque la dilución resultante del aumento en la ingestión de agua puede incrementar los coeficientes de actividad iónica y en consecuencia facilitar la cristalización, la diuresis acuosa también reduce el tiempo medio de estancia de las partículas cristalina libres en la

orina y diluye los componentes de la orina que pueden cristalizar. En una revisión de la literatura, *MS. Parma*²⁶, concluye entre otros aspectos que un volumen de orina escaso es la anormalidad más común en los pacientes litiásicos y el factor individual más importante a corregir para evitar recurrencias. Asimismo *Borgh*²⁷, muestra en un estudio prospectivo y randomizado de casos y controles que: el volumen urinario era más bajo en los pacientes que en los controles, que la supersaturación relativa de calcio, brushita y ácido úrico era muy superior en pacientes que en controles, y por último la orina basal contenía más calcio excretado en pacientes con recurrencias, que en aquellos en los que no recurría. Este trabajo concluye que el volumen urinario es un factor de riesgo real en nefrolitiasis y que una ingesta elevada de agua es el tratamiento inicial para evitar recurrencias.

Por otra parte, se ha observado que el aumento del flujo urinario debido a sobrecarga de agua, altera el pH hasta obtener valores considerados seguros en la profilaxis litogénica. *Medina López*²⁸ concluye en un estudio con pacientes afectados de litiasis recurrentes, que cuanto más alejado esté el pH urinario de los valores 6.1-6.48 mayor es el efecto de la sobrecarga de agua en acercarlo a los valores descritos, los más seguros en la prevención litiásica. En una revisión sistemática de la Cochrane Database, la conclusión a la que se llega es que hay una falta de ensayos clínicos aleatorizados como para concluir de forma tajante que la elevada ingesta de agua previene la recurrencia litiásica²⁹, aunque existen suficientes estudios observacionales basados en poblaciones y algún ensayo clínico como para poder afirmar que los fluidos como agua, café, té, cerveza y vino, parecen efectivos en la prevención³⁰. Curiosamente el zumo de uva aumenta el riesgo de padecer enfermedad litiásica, sin que esté muy clara la causa³¹, mientras que el zumo de arándano aparece como factor protector en un estudio³² y factor de riesgo en otro³³.

Dieta: La ingestión de diversas comidas y líquidos que conllevan una mayor excreción de sustancias que facilitan la formación de cálculos tienen un efecto significativo sobre la incidencia de litiasis urinaria, por tanto debemos considerar que la composición de la orina está directamente relacionada con la dieta. De hecho, diferentes estudios relacionan diferentes factores dietéticos (ingesta líquida, pH, calcio, fosfato, oxalato, citrato, fitato, urato y vitaminas), con cada tipo de piedras³⁴. Clásicamente se recomendaba a los pacientes con litiasis cálcica la reducción de la ingestión de dicho catión, lo que se ha visto que además de no tener efecto beneficioso en la profilaxis litiásica, aumentan la excreción de oxalato lo que produce un balance negativo de calcio^{26,35}. Incluso existen evidencias de que una mayor ingesta de calcio disminuye el riesgo de litiasis renal en mujeres jóvenes, sin que la ingestión de suplementos influya en el riesgo. *Curham* sugiere que diferentes factores dietéticos pueden influir según edad y sexo³⁶. Las fuentes de oxalato de la dieta inducen hiperoxaluria y aumento de incidencia de litiasis oxálica, lo que implica que la reducción del oxalato en la dieta disminuye no solo el oxalato urinario, sino también los depósitos de cristales oxálicos en los riñones mejorando su función³⁷. Hay que tener en cuenta que si bien es importante reducir la ingestión de oxalato en la dieta para prevenir la litiasis oxálica, existen diferencias en los valores de oxalato para una dieta determinada debido al método analítico empleado, variaciones biológicas según cultivo, época de la cosecha, y condiciones de crecimiento³⁸. De hecho, vegetales idénticos cultivados en distintos sitios de Tailandia contienen cantidades de oxalato que difieren en un 50%³⁹. La biodisponibilidad del oxalato dietético y por tanto, del oxalato urinario, se afecta por el tipo de sal oxálica, métodos de cocina, composición de la carne, y presencia de *Oxalabacter formigenes* en el intestino del paciente. Los consejos dietéticos para reducir el oxalato urinario deben incluir la reducción del oxalato en la dieta y el consumo simultáneo de dieta rica en calcio para reducir la absorción de oxalato³⁸.

Otro factor a tener en cuenta en la dieta para evitar la recurrencia de litiasis oxalocálcica es la reducción de sal y proteínas animales, esto combinado con una ingesta normal de calcio^{26,40}.

Los cítricos y sus zumos son conocidas fuentes de citrato dietético. De entre todos, el zumo de limón parece ser el que más concentración tiene. Por tanto, la terapia con limonada ha sido propuesta como un tratamiento potencial para aquellos pacientes con hipocitraturia. Existen divergencias entre los diferentes estudios^{41,42} pero parece evidente que si bien la limonada no siempre mejora el citrato urinario o los niveles de pH permite que los pacientes mantengan una eliminación de orina comparado con la terapia con citrato potásico, por lo que podría ser usado en aquellos pacientes con hipocitraturia que no toleren el tratamiento estándar.

Ocupación: Diversos estudios realizados por *Robertson* en 1980⁴³, relacionaron ocupación, clase social y riesgo de formación de cálculos. Se confirmó que el riesgo de formación de litiasis urinaria cálcica estaba aumentado en los países regiones, sociedades e individuos más opulentos. Parece que esto es debido a mayor ingestión de proteínas animales. *Sutor y Wooley* correlacionaron la ocupación con la incidencia de cálculos urinarios en 856 pacientes. Los grupos de profesionales y administrativos tuvieron una incidencia más alta que la esperada, mientras que los trabajadores manuales tuvieron una incidencia más baja⁴⁴. *Blacklock* informó que la incidencia de litiasis fue más elevada en administrativos y personal sedentario de la Royal Navy que en los trabajadores⁹. En cualquier caso es complicado evaluar si la ocupación es un factor primario o si solo constituye otro factor del medio como la dieta, la exposición al calor o el agua ingerida.

3. Etiología y etiopatogenia

Hay que decir, en primer lugar, que en la mayoría de los casos de litiasis no se identifica un factor determinante. Una historia familiar de litiasis, estados de resistencia a la insulina, hipertensión, hiperparatiroidismo primario, gota, acidosis metabólica y la menopausia quirúrgica se asocian con riesgo aumentado de litiasis renal. En mujeres postmenopáusicas, la aparición de litiasis renal se asocia a la hipertensión y a una baja ingesta de magnesio y calcio²⁵.

a) Constante de solubilidad termodinámica, saturación y sobresaturación.

El hecho central en la formación litiásica es la sobresaturación. El punto en el cual se llega a la saturación y comienza la sobresaturación se denomina constante de solubilidad termodinámica (K_{sp}). Esta es igual al producto de las concentraciones de los componentes químicos puros para las cuales los estados sólido y soluble están en equilibrio.

Si el producto de las concentraciones de calcio y oxalato en orina excede su constante de solubilidad termodinámica en agua, los cristales de oxalato cálcico precipitan. Sin embargo existen en la orina inhibidores y otras moléculas que permiten mayores concentraciones de calcio y oxalato. Por ello se habla de la orina como solución metaestable. Sin embargo, si la concentración de oxalato sube aún más se llega a un punto en el cual no puede mantenerse en solución. Esta concentración (K_f), es la constante de formación de oxalato cálcico en orina. La concentración de la mayoría de componentes litiásicos en orina debe estar en rango entre K_{sp} y K_f . Es fácil calcular la saturación y solubilidad de un producto en agua, pero la orina es una solución mucho más compleja. En orina, cuando la concentración alcanza un punto en el cual en agua se llegaría a la saturación, la

crystalización no sucede. Esto es debido a que la orina tiene la capacidad de mantener más soluto que el agua. La mezcla de diferentes iones eléctricamente activos en orina altera la solubilidad de sus elementos. Además diferentes moléculas orgánicas, como la urea, ácido úrico, citrato y mucoproteínas complejas afectan a la solubilidad de otras sustancias⁴⁵.

b) Nucleación, crecimiento de cristales y agregación

En orina normal la concentración de oxalato de calcio es varias veces más elevada que su solubilidad en agua. Sin embargo, bajos volúmenes urinarios, elevados índices de excreción de calcio, oxalato, fosfato o uratos, así como baja excreción de citrato y magnesio aumentan la supersaturación del oxalato cálcico. Debido a los inhibidores y otras moléculas, la precipitación del oxalato cálcico en orina ocurre solo cuando su supersaturación es 7 a 11 veces su solubilidad. El proceso por el cual se forman estos núcleos en soluciones puras se denomina nucleación homogénea. Dichos núcleos no se disuelven y tienen forma de enrejado. Sin embargo en orina los núcleos cristalinos se forman sobre superficies ya existentes (nucleación heterogénea). Las células epiteliales, restos celulares, cilindros urinarios, otros cristales y eritrocitos actuarían como núcleos heterogéneos⁴⁸. Por otra parte, diferentes procesos biológicos⁴⁹⁻⁵¹ crearían sitios de nucleación. Los cálculos crecerían por tanto sobre estos núcleos preformados.

Un concepto fundamental para comprender la génesis de los cálculos urinarios es el de agregación. Los núcleos de cristal antes descritos no pueden hacerse lo suficientemente grandes como para ocluir los túbulos renales en los 5 a 7 minutos que tardan en pasar por ellos antes de entrar en la pelvis renal, sin embargo si pueden agregarse entre ellos en menos de un minuto⁵². Por lo tanto es la combinación de crecimiento y agregación litiásica lo que explica la enfermedad litiásica y no el crecimiento sólo. Aquí es donde entran en juego los inhibidores y

promotores de la formación de cristales. El magnesio y el citrato inhiben la formación de los cristales. La nefrocalcina, una glucoproteína ácida de origen renal inhibe la nucleación, crecimiento y agregación de cristales de oxalato cálcico⁵³. La proteína de Tamm-Horsfall, la proteína más abundante de la orina, inhibe la agregación⁵⁴, mientras que la uropontina inhibe el crecimiento de cristales⁵⁵. La bicunina⁵⁶, también se señala como un eficiente inhibidor de la nucleación y agregación de los cristales.

c) Moléculas modificadoras de la formación de cristales

La orina posee sustancias que alteran la formación de cristales. De hecho se observa que un elevado porcentaje de individuos normales son bioquímicamente indistinguibles de pacientes con cálculos y sin embargo, no los forman. Muchos investigadores creen que el hecho de que ciertos individuos con orinas sobresaturadas no formen cálculos es debido a la existencia de moléculas que inhiben la cristalización de la orina.

En la orina se han encontrado inhibidores para los cristales de fosfato de calcio (magnesio, citrato, pirofosfato y nefrocalcina) y de oxalato de calcio (citrato, pirofosfato, glicosaminoglicanos, fragmentos de RNA y nefroclaina) pero no para el sistema de los uratos. La nefrocalcina, sintetizada por el túbulo contorneado distal y la porción ascendente del asa de Henle, es el inhibidor más potente en una solución simple de la formación de cristales de monohidrato de oxalato de calcio. La nefrocalcina en los formadores de este tipo de cálculos, inhibe la agregación de los cristales 10 veces menos que en la orina de pacientes normales, faltándole un ácido γ -carboxiglutámico⁴⁵. La proteína de Tamm-Horsfall, sintetizada en la porción ascendente del asa y en el túbulo contorneado distal, no inhibe el crecimiento pero si la agregación, siendo el más potente inhibidor de la agregación descubierto hasta ahora. La efectividad de dicha proteína es reducida por la autoagregación, de

hecho en los formadores de cálculos aunque la cantidad de dicha proteína excretada en la orina es similar a la existente en orina de pacientes no litíasicos, se presenta en forma predominantemente autoagregada lo que disminuye su efectividad⁴⁵.

Aún a pesar de que ambas sustancias son excelentes inhibidoras de la agregación en orina, los experimentos que lo demostraron fueron efectuados en soluciones simples. *Ryall y cols*⁵⁷ señalan que cuando la inhibición es medida en orina normal, el fragmento 1 de la protrombina urinaria es el más potente inhibidor estudiado, de todas formas estos estudios son aún preliminares.

Otro inhibidor del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico presente en la orina es la uropontina⁵⁵, proteína rica en ácido aspártico. *Asplin y cols*⁵⁸ observaron que además de inhibir el crecimiento, dicha molécula era una potente inhibidora de la agregación y nucleación de los cristales de oxalato cálcico monohidrato. Tanto la uropontina como la osteopontina (proteína afín) son componentes también de la matriz de los cálculos de oxalato cálcico monohidrato.

La α 1-antripsina, también está presente en los cálculos⁵⁹, no se une al calcio pero tiene un papel importante en la inflamación. La presencia de dicha proteína en los cálculos renales sugiere que estos han podido estar en contacto con células de la sangre durante su formación o crecimiento. La reacción entre cristales y células de la sangre puede provocar adherencia de estos⁵⁹.

Existen sustancias que forman complejos solubles con cristales específicos, reduciendo la actividad de ión libre y disminuyendo el estado de saturación para ese sistema de iones. El citrato es un potente formador de complejos con calcio y su máxima actividad la ejerce a pH de 6,5. El magnesio también forma complejos solubles con el oxalato.

Otro tipo de sustancias actúan como promotoras de la formación de cristales: Los glucosaminoglucanos promueven la nucleación pero inhiben la agregación y el crecimiento⁶⁰. La proteína de Tamm-Horsfall, puede actuar como inhibidor o como promotor de agregación, dependiendo de su peso molecular y su estado de autoagregación⁶¹.

d) Matriz de los cálculos

Dependiendo del tipo de cálculo, estos poseen entre un 5 y un 65% de material no cristalino o matriz. Existen investigaciones que la caracterizan como un derivado de varias de las mucoproteínas de la orina y el suero^{46,47} y parece jugar un papel en la patogenia litíásica si bien aún se desconoce.

e) Alteraciones anatómicas.

Diversas alteraciones anatómicas, condicionan aumento de incidencia de litiasis: estenosis en la unión pieloureteral, pelvis redundante, divertículos caliciales, riñón en herradura, ureteroceles, reflujo vésico-ureteral, estenosis de uréter, riñón en esponja.

f) Génesis de los diferentes cálculos

CÁLCULOS DE OXALATO CÁLCICO

1) Hiper calciuria.

La asociación entre el aumento de excreción urinaria de calcio y cálculos renales fue establecida por *Flocks* ya en 1939⁶² y posteriormente por *Albright y cols* en 1948⁶³. La definición más exacta de hiper calciuria fue la de *Pak*⁶⁴ “excreción superior a 200 mg de calcio en 24 horas, después de seguir durante una semana una dieta de 400 mg de calcio y 100 mEq de sodio”. Aunque también sería válida la



Ilustración 1. Cálculo oxalato cálcico dihidratado.
©Laboratorio Investigación Litiasis Renal.
Universidad Islas Baleares.

de Parks y Coe⁶⁵: “excreción de más de 4 mg de calcio por kilo de peso al día o más de 7 mmol en hombres y 6 en mujeres”.

La hipercalcemia incrementa la sobresaturación relativa de la orina y forma complejos con los inhibidores de la formación de cálculos, tales como el citrato o los glucosaminoglicanos.

Existen dos teorías antagónicas sobre la patogenia de la hipercalcemia:

- Pak⁶⁶ la subdivide en tres tipos, asumiendo por tanto que es heterogénea en su origen.
- Coe⁶⁷ sin embargo, afirma que aquellos pacientes con nefrolitiasis hipercalcémica padecen varias alteraciones en la función tubular, en el transporte de fosfatos, y en la síntesis acelerada de 1,25-dihidroxitamina D, lo que produce aumento de absorción intestinal de calcio.

La hipercalcemia se clasifica en los siguientes tipos etiopatogénicos:

a. Hipercalcemia absorptiva: Se produce por aumento en la absorción intestinal de calcio.

Tipo 1: Existe hiperabsorción intestinal independientemente de la dieta de restricción cálcica. La absorción de magnesio es normal pero la de oxalato está aumentada. Los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D están aumentados en el 50% de los pacientes con hipercalcemia absorptiva, por lo que parece que esta condición es secundaria en la mitad de casos al aumento de metabolitos de la vitamina D. Existen dos factores que pudieran hacer dudar de esta teoría

patogénica: primero, la vitamina D aumenta la absorción de calcio y de magnesio pero no de oxalato, y segundo, la absorción intestinal de calcio persiste elevada en muchos de estos pacientes a pesar del tratamiento con corticoides u ortofosfatos, que disminuyen la absorción de calcio mediada por vitamina D.

Tipo 2: Los pacientes muestran aumento en la excreción urinaria de calcio con la dieta normal, pero tienen excreción normal con dieta baja en calcio y sodio.

Tipo 3: Estos pacientes muestran un fosfato sérico bajo, por lo que el aumento en la absorción intestinal de calcio se produce por una estimulación en la producción de vitamina D, debido a la disminución de los niveles séricos de fosfato.

Debido al aumento de absorción de calcio aumenta este ión en sangre. Se produce mayor filtrado de calcio y se suprime la producción de PTH, lo que disminuye a su vez la reabsorción tubular de calcio y se produce la supresión de la producción de 1-25 dihidroxivitamina D. La combinación de aumento de filtración y descenso de reabsorción nos lleva a la hipercalcemia.

- b. *Hipercalcemia renal:*** Se produce por pérdida de calcio en el riñón. La reducción en el calcio sérico estimula la producción de PTH, aumentando la absorción intestinal de calcio. Se producen por tanto dos factores que la diferencian de la hipercalcemia: niveles de calcio elevados en ayunas y estimulación de la PTH. Se han formulado múltiples teorías para explicar la pérdida renal de calcio: elevación del nivel de osteocalcina sérica, antecedentes de infección del tracto urinario, baja excreción urinaria de citrato, anomalías estructurales primarias en el túbulo, defecto funcional en el túbulo proximal con deterioro de la absorción de sodio, calcio, fósforo y magnesio, por último, la prostaglandinas

pueden incrementar las tasas de filtración glomerular y la excreción renal de calcio⁴⁵.

- c. **Hiper calciuria resorptiva:** Secundaria a resorción ósea por aumento de PTH y aumento de la absorción intestinal por PTH, o por 1-25 dihidroxivitamina D.
- d. **Hiper calciuria idiopática:** Se halla entre el 5 y el 10% de las personas sanas⁶⁸ y en el 50% de pacientes con litiasis cálcica, pudiendo ser familiar⁶⁸. Se sugiere que este tipo de hiper calciuria podría heredarse con rasgo autosómico dominante, si bien esto podría ser debido a un control poligénico de la excreción del calcio⁶⁹. Pak⁷⁰ en un estudio con 3473 pacientes litiásicos, observa que en un 40% de los pacientes con hiper calciuria, se observan diferentes anormalidades urinarias en distintos %, hipocitraturia, hiperuricosuria, hiperoxaluria, bajo pH, bajo volumen de diuresis, por lo que propone que estas alteraciones deben ser nutricionales o ambientales más que genéticas.

Causas de nefrolitiasis por hiper calcemia:

- ⌘ **Hiperparatiroidismo primario:** Es la causa más frecuente de hiper calcemia en pacientes ambulatorios⁷¹. La prevalencia de litiasis hoy en día en esta entidad clínica es de alrededor de 1%, es decir, como en la población general, muy diferente a las series clásicas en las que oscilaba entre el 35 y el 80%⁷². Parece ser que la formación de cálculos en pacientes con esta patología es debido a una disminución de inhibidores o aumento de promotores en la orina. Jenkins⁷³, demostró que los niveles de citrato están disminuidos en pacientes hiperparatiroides con cálculos renales.
- ⌘ **Hiper calcemia de origen neoplásico:** La causa más frecuente de hiper calcemia en pacientes ingresados es una enfermedad maligna⁴⁵, que

produce la secreción de un polipéptido “PTH-like”, que provoca importante resorción ósea⁷⁴.

- ⊗ **Sarcoidosis**: El granuloma sarcoideo produce 1,25-dihidroxitamina D₃, lo que provoca un aumento en la absorción intestinal de calcio, hipercalcemia e hipercalciuria⁷⁵, siendo los niveles de PTH mínimos o inexistentes.
- ⊗ **Hipertiroidismo**: Produce hipercalcemia e hipercalciuria, proviene de la estimulación de la resorción ósea mediada por tiroxina y triyodotironina. Se produce aumento de la fosfatasa alcalina sérica y aumento en la excreción urinaria de hidroxiprolina.
- ⊗ **Hipercalcemia por esteroides**: Los glucocorticoides afectan al metabolismo del calcio a tres niveles: sobre el hueso, aumentando la resorción ósea, disminuyendo la formación de hueso y conduciendo a la osteopenia; intestino, disminuyendo la absorción y sobre la paratiroides. La incidencia de litiasis renal es importante en los pacientes con síndrome de Cushing.
- ⊗ **Feocromocitoma**: sobre todo aquellos englobados dentro del MEN-2 (hiperparatiroidismo primario, carcinoma medular de tiroides, y tumor de glándula suprarrenal).
- ⊗ **Hipercalcemia iatrogénica**: Tiazidas; estrógenos y tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama y metástasis esqueléticas; litio, síndrome leche-álcali; Vitamina A y Vitamina D.

2) Hiperoxaluria

El aumento de la eliminación de oxalato en orina es uno de los factores de riesgo más importantes en la litogénesis cálcica. Entre el 80-90% del oxalato proviene de la formación endógena en el hígado y el 10-20% restante de la dieta. Se considera

hiperoxaluria cuando la eliminación urinaria de oxalato es superior a 44 mg/día.

Existen tres tipos:

a) **Hiperoxaluria primaria:** es una alteración metabólica de transmisión hereditaria con carácter autosómico recesivo. Se produce una hiperproducción endógena por defectos enzimáticos hepáticos. Los valores de oxaluria están por encima de **60 mg/día** (100 mg/día en las formas graves). Existe una considerable heterogeneidad en la gravedad de su manifestación clínica, desde formas muy graves que conducen a la insuficiencia renal hasta formas leves. Se han caracterizado bien dos tipos:

☞ **La hiperoxaluria primaria Tipo 1** se debe a un defecto de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) en el hígado⁷⁶. Esta enzima cataliza la transaminación del glioxilato a glicina y su deficiencia conduce a que el glioxilato sea oxidado y transformado en oxalato⁷⁷.

☞ **La hiperoxaluria primaria Tipo 2** es una rara variante de la enfermedad por deficiencia de enzimas hepáticas D-glicerato deshidrogenasa y glioxilato reductasa que conllevan un aumento en la excreción urinaria de oxalato y glicerato⁷⁸.

b) **Hiperoxaluria entérica:** aparece en pacientes con síndromes de malabsorción intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, resección de intestino delgado o by-pass yeyuno ileal), presentando una oxaluria superior a **60 mg/día**. La hiperabsorción es debida a un aumento de la permeabilidad de la mucosa del colon por la acción de sales biliares no absorbidas, asimismo los ácidos grasos no absorbidos forman jabones con el calcio en la luz intestinal, dejando más oxalato libre para su absorción⁷⁹. Por otra parte, la disminución de bacterias degradantes de oxalato en el colon, inhibidas por la acción de las sales biliares puede favorecer la absorción de oxalato⁸⁰.

La forma de diferenciar la hiperoxaluria primaria de la entérica es por la ausencia en la primera de antecedentes intestinales y porque en la segunda, existen otras alteraciones metabólicas asociadas, las cuales también por su parte contribuyen a la litogénesis urinaria (descenso de diuresis por diarreas crónicas, hipocitraturia por acidosis metabólica e hipomagnesuria). La oxaluria en la forma entérica no excede los **100 mg/día**.

c) **Hiperoxaluria leve:** es la forma más frecuente de hiperoxaluria en pacientes con litiasis. Varios estudios sugieren que es un factor al menos tan importante como la hipercalciuria en los cálculos de oxalato de calcio⁸¹. Engloba una serie de factores causales que tienen en común el presentar una oxaluria moderada, **45-60 mg/día**. Las causas son:

- ⊗ Aumento en el consumo de oxalato o de sus precursores proteicos en la dieta
- ⊗ Incremento de la absorción intestinal de oxalato
- ⊗ Formas leves de hiperoxaluria primaria
- ⊗ Reducción del calcio en la dieta o aumento de su absorción intestinal
- ⊗ Déficit de piridoxina
- ⊗ Alteraciones del proceso renal del oxalato⁸².

3) Hiperuricosuria

La hiperuricosuria es un factor implicado en la formación de cálculos cálcicos. Se puede deducir del hecho de que, en muchos pacientes gotosos, se observe la formación de dichos cálculos, además de cálculos de ácido úrico, cálculos mixtos, de ácido úrico y oxalato de calcio. Se considera hiperuricosuria cuando la eliminación urinaria de ácido úrico es superior a **800 mg/día** y se observa en 15-20% de pacientes con litiasis oxalocálcica. Se han elaborado diferentes hipótesis para explicar el mecanismo litógeno implicado como el crecimiento por epitaxia sobre un núcleo inicial de ácido úrico; nucleación heterogénea por efecto directo del

ácido úrico, o de sus sales, que se forman en la orina de pacientes con sobresaturación de ácido úrico; o mediante un efecto indirecto atenuando los inhibidores macromoleculares que previenen formación de cálculos de calcio⁸³.

4) Hipocitraturia

Se considera hipocitraturia cuando la eliminación urinaria de citrato es inferior a **320 mg/día** y su prevalencia varía entre el 15-63 % de pacientes con nefrolitiasis^{64,84}.

Una parte importante del conocimiento que se tiene sobre la litiasis cálcica hipocitratúrica proviene de los trabajos de *Pak*. El citrato es un potente inhibidor de la formación de cálculos de calcio, formando complejos solubles con este catión, previniendo así su fijación al oxalato y al fosfato. Además tiene un efecto inhibitor sobre la nucleación espontánea del oxalato cálcico y sobre el crecimiento de cristales de fosfato cálcico y la agregación de cristales de oxalato cálcico⁸⁵. La acidosis es el factor más importante en la hipocitraturia dado que, lo que más afecta al transporte túbulorenal de citrato, es el equilibrio ácido-base. El estado de acidosis reduce la citraturia por un aumento de su absorción túbulo renal y reducción de su síntesis. Las causas de nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica son:

- ⊗ Acidosis tubular renal distal completa e incompleta
- ⊗ Síndrome diarreico crónico
- ⊗ Hipocitraturia inducida por tiazidas
- ⊗ Causas idiopáticas como dieta rica en proteínas animales
- ⊗ Elevada ingestión de sodio
- ⊗ Ejercicio físico intenso
- ⊗ Malabsorción intestinal de citrato
- ⊗ Infección activa del tracto urinario.

5) Hipomagnesuria

El magnesio es un inhibidor de la litogénesis cálcica porque forma complejos solubles con el oxalato e inhibe el crecimiento de cristales de oxalato y fosfato cálcico. Se considera hipomagnesuria cuando la eliminación urinaria de magnesio es inferior a **35 mg/día**. La causa más común de hipomagnesuria es la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a malabsorción. Por otra parte la mayoría de pacientes con hipomagnesuria tienen también hipocitraturia, ya que la baja excreción de magnesio induce un aumento de la absorción túbulorenal de citrato⁸⁶.

6) Hormonas sexuales

Los cálculos de oxalato cálcico aparecen mucho más frecuentemente en hombres que en mujeres, aun considerando el hiperparatiroidismo, una entidad claramente femenina.

Varias observaciones sugieren que las hormonas sexuales participan en la patogenia de la litiasis renal. Los estrógenos, progesterona y testosterona modulan la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D3 y la absorción intestinal de calcio mediante la estimulación de la 1 α -hidroxilasa renal⁸⁸. La excreción urinaria de citrato es mayor en mujeres normales que en hombres, pero disminuye mucho más en las mujeres con cálculos que en hombres con cálculos⁸⁹. En cualquier caso son necesarios más estudios para conocer de manera exacta las implicaciones de las hormonas sexuales en la génesis litiásica.

7) Nanobacterias

Las nanobacterias son bacterias gramnegativas que pueden producir carbonato de apatita en sus paredes a pH fisiológico. Pueden ser internalizados por las células y se vuelven citotóxicos. Un grupo de investigadores finlandeses cultivaron nanobacterias en el 97% de cálculos renales⁹⁰, proponiendo que dichos

microorganismos son el *Helicobacter pylori* de la enfermedad renal. Algún estudio español extrae similares conclusiones⁹¹.

CÁLCULOS DE FOSFATO CÁLCICO

Existe cierta cantidad de fosfato de calcio en los cálculos de oxalato cálcico.



Ilustración 2. Cálculo fosfato cálcico puro.
©Laboratorio Investigación Litiasis Renal. Universidad Islas Baleares

Aquellas litiasis compuestas fundamentalmente de fosfato cálcico constituyen el 10% de los cálculos renales. En cuanto a los cálculos puros de fosfato cálcico son muy raros, más frecuentes en mujeres y asociados a defectos

de la acidificación tubular⁹². Hay que tener en cuenta que dichos cálculos aparecen cuando la presión química

para la cristalización es bastante alta y así se observa en la enfermedad litiásica activa⁹³. Sin embargo, si analizamos un cálculo y observamos fosfato de calcio puro, es obligada la búsqueda de una acidosis tubular renal distal (ATR Tipo 1). Esta entidad se caracteriza por una incapacidad de la nefrona distal para establecer y mantener un gradiente de protones entre el líquido tubular y la sangre. Esto deriva en una acidosis metabólica hipopotasémica, hiperclorémica, sin anión gap y pH urinario por encima de 6. El 70% de adultos con ATR distal tiene cálculos renales y el 80% son mujeres. La formación de cálculos es el resultado de la hipercalciuria, del aumento del pH urinario y sobre todo, como factor metabólico fundamental, de la hipocitraturia.

CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

El ser humano no tiene la capacidad de convertir los productos derivados del metabolismo de la purina (ácido úrico) en alantoina, soluble en agua. Por ello tiene un nivel de ácido úrico en el sistema que es 10 veces mayor que otros mamíferos⁹⁴. Además excretamos una orina predominantemente ácida debido a los productos finales del metabolismo. En la orina humana dicho producto existe en dos formas: ácido úrico libre y sal de urato la cual forma con el sodio un complejo el urato de sodio, 20 veces más soluble en agua que el ácido úrico libre. Los factores críticos para la formación de un cálculo de ácido úrico son:



- ⊗ una orina con pH ácido <5,5 y mantenido
- ⊗ una excreción de dicha sustancia elevada >800 mg/día
- ⊗ un volumen urinario bajo.

Ilustración 3. Cálculo ácido úrico anhidro.
©Laboratorio Investigación Litiasis Renal.
Universidad Islas Baleares.

La hiperuricosuria es el factor más decisivo en la formación de cálculos de ácido úrico, siendo su causa más frecuente una elevada ingesta de purinas en la dieta⁹⁵. Puede ser debida también a una sobreproducción endógena, cursando con hiperuricemia, en la gota primaria y secundaria (síndromes mieloproliferativos, glucogenosis tipo 1, síndrome de Lesch-Nyhan, tumores malignos tras quimioterapia). La causa medicamentosa también es importante (uricosúricos, salicilatos, probenecid).

CÁLCULOS DE ESTRUVITA

Los cálculos de estruvita están compuestos por magnesio, amonio y fosfato, mezclados con carbonato. Se denominan también cálculos de triple fosfato o infectivos y representan del 2 al 20% de todos los cálculos^{96,97}.

Para que cristalice la estruvita deben existir dos condiciones: $\text{pH} \geq 7,2$ y amoníaco en la orina⁹⁸. La infección de la orina con bacterias productoras de ureasa, responsable de la hidrólisis de la urea que produce un ácido, ácido carbónico y una base, amoníaco. Por cada molécula de urea se producen dos moléculas de amoníaco, por lo que la neutralización de la base es incompleta elevándose el pH.

Por otra parte la infección bacteriana induce la formación de cálculos incrementando la adherencia de los cristales. El amonio daña la capa de glucosaminoglicanos que cubre la mucosa vesical y permite la adherencia bacteriana a la superficie mucosa⁹⁹.



Ilustración 4. Cálculo estruvita. ©Laboratoio Investigación Litiasis Renal. Universidad Islas baleares.

Las bacterias más comúnmente implicadas son:

- ☞ **Gramnegativos:** varias especies de *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolítica*, *Brucella*.
- ☞ **Grampositivos:** Varias especies de *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Flavobacterium*, *Micrococcus*.
- ☞ **Micoplasma.**

⌘ Levaduras.

Estos cálculos son responsables de la mayoría de los cálculos coraliformes.

CÁLCULOS DE CISTINA

Se dan únicamente en aquellos pacientes afectados de cistinuria, enfermedad hereditaria de transmisión autosómico recesiva, en la que se produce un anormal transporte túbulo renal e intestinal de cistina y los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina, cursando con aumento de su excreción urinaria, aunque solamente la cistina tiene facultad de precipitar formando cristales.

La solubilidad de la cistina depende del pH, siendo más soluble con $\text{pH} > 7,5$ y precipitando cuanto más bajo sea este. Sin embargo el factor determinante en la formación de estos cálculos es el grado de saturación urinaria de cistina. Si la cistinuria excede de 250 mg/día, como ocurre en pacientes homocigotos, la cistina precipitará con facilidad. Debe sospecharse en, historia familiar de urolitiasis, presentación a temprana edad o gran tendencia a recurrencia. El diagnóstico de certeza se realiza al encontrar cristales de cistina en el sedimento urinario, o cuando el test cualitativo de cistina es positivo⁸².



Ilustración 5. Cálculo cistina. ©Laboratorio Investigación Litiasis Renal. Universidad Islas Baleares.

CÁLCULOS RAROS

Incluimos en este apartado cálculos de composición muy infrecuente (<1%), con complejos y excepcionales mecanismos litógenos.

ε Metabólicos: cálculos de xantina, 2,8-dihidroxiadenina, ácido orótico.

ε Inducidos por medicamentos: indinavir, triamterene, sulfamidas, silicatos, glefantina, etc.

ε Compuestos orgánicos: porfirinas, colesterol, bilirrubina, etc.⁸²



Ilustración 6. Cálculo desarrollado sobre restos post LEOC. ©Laboratorio Investigación Litiasis Renal. Universidad Islas Baleares.

Fármacos que pueden incrementar el riesgo litiásico:

- ⊗ Descongestionantes: efedrina, guaifenesina.
- ⊗ Diuréticos: triamterene.
- ⊗ Inhibidores de las proteasas: indinavir.
- ⊗ Anticomiciales: felbamato, topiramato.
- ⊗ Acetazolamida, sulfonamidas, vitamina D en suplementos, calcio en suplementos, ácido ascórbico a altas dosis.

4. Clínica

Existen múltiples manifestaciones clínicas de la litiasis, que oscilan desde la ausencia de síntomas durante períodos largos de tiempo hasta episodios de intenso dolor lumbar. En ocasiones la litiasis se diagnostica de forma incidental con pruebas de imagen realizadas por otras causas.

a) Cólico nefrítico

Es la sintomatología fundamental de la litiasis urinaria. Ocurre cuando existe obstrucción al flujo urinario, que condiciona una hiperpresión del sistema colector y de la cápsula renal. Puede ser súbito e intenso, cuando el cálculo provoca obstrucción aguda, o continuo y sordo cuando existe obstrucción crónica parcial. La importancia del dolor depende más de la velocidad de instauración de la obstrucción que del grado de distensión.

La patogenia del dolor se debe al aumento de la presión intraluminal por encima de la situación del cálculo, provocando distensión de la musculatura lisa pieloureteral y de los elementos fibroconjuntivos de la cápsula por el edema, produciendo estímulos en los receptores de presión de estas estructuras¹⁰⁰. Los estímulos sensitivos de dicha distensión, son transmitidos por vía simpática hasta el sistema nervioso central, alcanzando la médula espinal por sus raíces posteriores, haciendo sinapsis con otra neurona del asta posterior, que a través del haz espinotalámico lateral transmite el estímulo al núcleo ventral posterolateral del tálamo y mediante otra sinapsis alcanza la circunvolución posterocentral del lóbulo parietal, donde los estímulos son reconocidos como estímulos dolorosos conscientes¹⁰¹.

Durante el episodio doloroso visceral se produce además un dolor referido. El paciente referirá sensaciones dolorosas en región lumbar, vacío y fosa ilíaca, región inguinal, genitales externos, y cara interna del muslo. El registro doloroso en estas metámeras cutáneas (D7-L2) es debido a que las mismas neuronas del asta posterior reciben impulsos de las terminaciones sensitivas de la pared pieloureteral y de la superficie cutánea descrita. Así, cuando los impulsos por distensión de dicha pared llegan al córtex, son equivocadamente referidos hacia la zona que suele recibir mayor número de impulsos, es decir la región cutánea¹⁰².

La asociación de sintomatología digestiva, como náuseas, vómitos o íleo reflejo es debida a las conexiones comunes del aparato urinario y gastrointestinal a través del plexo celíaco.

Clínicamente se caracteriza por dolor de gran intensidad en región lumbar y ángulo costovertebral, que irradia hacia fosa ilíaca y región inguinal ipsilateral y a veces hacia genitales externo o cara interna del muslo. Es común la coexistencia de sintomatología neurovegetativa, náuseas, vómitos o íleo reflejo con distensión abdominal. Depende de la localización del cálculo el nivel doloroso varía. Así, cuando está localizado en riñón o porción superior del uréter, el dolor se refiere en una situación más posterosuperior, mientras que si se localiza en uréter inferior la clínica es referida más anteroinferior, asociado en ocasiones a un síndrome miccional.

El cólico nefrítico supone un 3,3% de los pacientes asistidos en urgencias de hospital¹⁰³, un 33,6% de toda la patología urológica urgente asistida, el 40% de los ingresos en planta de urología procedentes de urgencias y un 6,6% de los pacientes hospitalizados en urología¹⁰⁴.

b) Hematuria

Es habitual durante el cólico nefrítico y es debida al efecto irritativo del cálculo sobre el urotelio, y menos frecuentemente a infección sobreañadida. Habitualmente es microscópica.

c) Dolor lumbar

En cálculos que producen obstrucción crónica, generalmente localizados en infundíbulos o cálices renales, se produce un dolor lumbar de baja intensidad, de carácter intermitente, a veces coincidiendo con el ejercicio o sobrecarga hídrica. Es frecuente el dolor crónico en pacientes con cálculos coraliformes.

d) Síntomas varios

Clínica miccional, con disuria, polaquiuria, tenesmo, escozor y dolor en cálculos localizados en uréter distal yuxta vesical. Es debida al efecto irritativo local que provoca edema e inflamación.

Anuria e insuficiencia renal aguda cuando el cálculo provoca obstrucción completa en paciente monorreno y menos frecuentemente obstrucción ureteral bilateral.

Clínica infecciosa (fiebre, escalofríos, dolor lumbar intenso), en aquellos pacientes con infección sobreañadida. Requiere tratamiento antibiótico y en caso de obstrucción de la vía, su resolución urgente. La infección urinaria, asociada a obstrucción, puede evolucionar a sepsis.

d) Complicaciones

Tras la formación de un cálculo este puede eliminarse espontáneamente, con o sin clínica y sin causar alteraciones en el aparato urinario. También puede impactarse en algún tramo de la vía provocando obstrucción al flujo de orina (produciendo las manifestaciones de dolor y hematuria). Asimismo dicha obstrucción, genera el remanso de orina, dilatación y disminución del flujo urinario lo que favorece el desarrollo de infección.

i. Uropatía obstructiva

La obstrucción urinaria es el principal efecto fisiopatológico de la litiasis. Genera dilatación de la vía urinaria y alteración de la función renal. El tamaño del cálculo es el factor más importante, pero también su morfología, alargada o redonda y su superficie, aquellos de superficie rugosa o especulada tiene menos posibilidades de progresión. El 90% de los cálculos menores de 5mm pueden eliminarse espontáneamente¹⁰⁵.

En la vía urinaria existen cinco áreas de menor calibre donde puede detenerse un cálculo durante su progresión:

- ⊗ Infundíbulos caliciales
- ⊗ La unión pieloureteral
- ⊗ Cruce de los vasos ilíacos
- ⊗ Uréter pelviano, especialmente en la mujer, donde el uréter es cruzado por delante por la arteria uterina y por el ligamento ancho
- ⊗ El trayecto intramural del uréter

Entre el 70-77% de los casos de litiasis ureteral se impactan en uréter inferior (por debajo de los vasos ilíacos)⁸².

En cuanto al grado de obstrucción, es más lesiva para el riñón la obstrucción completa, provocando daños más intensos y rápidos. Sin embargo, la obstrucción parcial, si se mantiene a lo largo del tiempo puede provocar asimismo lesiones renales irreversibles.

Los cambios morfológicos y funcionales en el riñón se producen más rápido y son más severos cuanto más proximal sea la obstrucción dado que existe menos espacio distensible del cálculo a riñón y las presiones son mayores. Además es más fácil de expulsar un cálculo distal dado que la vía excretora actúa como un multiplicador manométrico que va desde una presión de 5 mmHg en pelvis renal hasta presiones de 40 mmHg en la unión ureterovesical¹⁰⁶.

En relación a la fisiopatología de la obstrucción ureteral, cabe decir que cuando un cálculo produce obstrucción, la presión por encima del cálculo aumenta y si la obstrucción se mantiene se alcanzará el nivel de la presión de filtración glomerular (50 cm H₂O). A partir de ese momento la presión glomerular empieza a disminuir a medida que aumenta la presión en la vía. Los mecanismos compensadores que suceden a continuación son:

- ☞ aumento del flujo sanguíneo renal lo que aumenta la presión capilar glomerular, que permite a su vez aumentar la presión de filtrado glomerular.
- ☞ un flujo retrógrado de la pelvis y cálices a canalículos intrarrenales con resorción tubular de orina.

Estos dos mecanismos consiguen el restablecimiento de la filtración glomerular¹⁰⁷. Si la presión basal sigue aumentando se interrumpe la filtración glomerular y se produce flujo retrógrado piel intersticial lo que provoca edema renal. La orina será drenada por el sistema linfático¹⁰⁸, pero de continuar la obstrucción se producirá el flujo retrógrado piel-venoso. En la obstrucción crónica se cree que el mecanismo principal de resorción de orina es por drenaje venoso.

En aquellos casos en los que la presión se eleva por encima de 100 cm H₂O, se puede producir una rotura de la vía, que se relaciona de forma directa con la velocidad a la que se produce este aumento de presión¹⁰⁹. El descenso brusco de presión que condiciona este fenómeno consigue restablecer la filtración glomerular.

ii. **Infección**

La infección es un elemento negativo fundamental en el paciente con litiasis. Actúa como factor favorecedor de todos los eventos negativos que produce la obstrucción en el aparato urinario, contribuyendo al deterioro de la función renal, a la destrucción del parénquima y a la atonía de la vía disminuyendo las posibilidades de recuperación funcional¹¹⁰. Además se produce un descenso en la eficacia del tratamiento antibiótico, dado que el déficit funcional causado por la obstrucción y la infección hace que no se logren adecuadas concentraciones de antibióticos en orina.

La infección se observa entre el 30-90% de los pacientes con litiasis, siendo más frecuente en cálculos de composición alcalina, estruvita y carbonato apatita, que en los de composición ácida, oxalato cálcico y ácido úrico¹¹¹. La infección aparece con

más frecuencia en presencia de obstrucción, la cual facilita la colonización, el crecimiento bacteriano y el mantenimiento de la infección.

La relación entre litiasis e infección es bidireccional. La infección sobreañadida a un cálculo puede ser el origen de una nueva cristalización sobre el núcleo del cálculo. Además el cálculo formado por una infección, si adquiere comportamiento obstructivo favorece la persistencia de la infección.

Una infección no drenada y no tratada conllevará diferentes situaciones clínicas como: pielonefritis, pionefrosis, absceso renal y sepsis urinaria, entidad esta con elevada mortalidad.

5. Diagnóstico

a) Estudios de imagen

i. Radiografía simple

La radiografía simple de abdomen es el primer estudio a realizar en paciente con sospecha de litiasis, sintomática o asintomática. El cálculo debe observarse como una imagen de variable opacidad dependiendo de su composición, debiendo ser de al menos 2 mm para ser correctamente observado¹¹².

Según la morfología y el grado de radioopacidad del cálculo podemos hacernos una idea de su composición. Las litiasis cálcicas, un 75% de total, se ven muy radioopacas. Los cálculos de oxalato cálcico dihidrato suelen ser pequeños, redondeados, de superficie irregular y opacidad media. Los de oxalato cálcico monohidrato ofrecen formas poligonales, de superficie irregular y radioopacidad marcada y homogénea. Aquellos de fosfato cálcico puro son los más radioopacos, con superficie lisa y redonda u ovalada. Aquellos compuestos de fosfato amónico magnésico son menos radioopacos, y tienden a rellenar cavidades renales, su

densidad radiológica es homogénea y aumenta al estar combinados con fosfato cálcico. Las litiasis de cistina son redondeadas, regulares y lisas, con baja radioopacidad.

Hay que decir que entre el 10-12% de los cálculos son radiotransparentes, ácido úrico, 2,8-dihidroxiadenina, xantina, matriz proteica, algunos medicamentosos y no todos los radioopacos son bien visibles por su tamaño o por quedar enmascarados por gas intestinal o estructuras óseas⁸².

ii. Urografía intravenosa (UIV)

La gran ventaja de esta técnica es que nos ofrece un estudio anatómico de la vía urinaria desde los riñones hasta la vejiga y nos da información sobre las repercusiones morfológicas y funcionales del cálculo sobre el riñón. Nos permite confirmar el diagnóstico de litiasis radioopaca y nos muestra las litiasis radiotransparentes, que aparecen como un defecto de repleción del contraste. Podemos determinar con gran exactitud el grado de hidronefrosis y la función renal, y la relación del cálculo con la vía excretora.

Si la obstrucción es aguda y completa se puede no observar función renal, siendo necesarias radiografías tardías (hasta varias horas más tarde) para ver función renal y conseguir delimitar el nivel del cálculo, lo que no siempre es posible y obliga a hacer otras pruebas. Si se plantean problemas de diagnóstico diferencial con otras calcificaciones externas a la vía urinaria, se realizarán tomas oblicuas o laterales.

Está contraindicada en casos de alergia a contrastes iodados y se debe evitar en pacientes con mieloma múltiple, insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca.

iii. Ecografía

Dados su facilidad de ejecución, bajo coste, alto rendimiento y nula invasividad, es un método diagnóstico fundamental en cualquier dolor abdominal. El problema es que no nos permite estudio ureteral, es muy subjetiva en su evaluación y no nos informa sobre la función renal.

Los cálculos en riñón son fácilmente detectables, no así los ureterales. Los más pequeños pueden ser difícilmente diferenciables de calcificaciones intraparenquimatosas, o arteriales¹¹³.

Las litiasis en ecografía se ven como imágenes hiperecogénicas que dejan una sombra acústica posterior. Asimismo, nos brinda información de posibles repercusiones del cálculo sobre el riñón, hidronefrosis, abscesos intrarrenales, urinomas por roturas de fórnix, etc.

Es fundamental la experiencia del ecografista (es una exploración, explorador dependiente), que debe participar activamente en la misma. Con estas condiciones la sensibilidad de la ecografía para la detección de cálculos renales está entre el 70-90%^{113,114}. Para los cálculos de uréter la sensibilidad de la ecografía se reduce a un 19% comparada con el 94% de la TAC¹¹⁵.

iv. TAC helicoidal

El estudio por imágenes con TAC, se ha venido realizando desde 1972 convirtiéndose hoy día en una técnica fundamental en nuestro arsenal diagnóstico. La aparición en 1989 del TAC helicoidal ha supuesto el avance más significativo en el estudio por imagen de la litiasis, habiendo desplazado a casi todas las demás técnicas. Su sensibilidad es del 95-98% y su especificidad del 92-96% para el diagnóstico de los cálculos independientemente de su localización. Los valores predictivos positivo y negativos fueron en estudio iniciales del 99 y 95%¹¹⁶. *Smith* en

el año 1995 comunica por primera vez las ventajas de la TAC helicoidal en los pacientes que se presentan con cólico nefrítico. Su estudio prospectivo comparando esta técnica con la UIV, fue finalizado con solo 22 pacientes dadas las evidentes ventajas mostradas¹¹⁶.

Las ventajas de este estudio además de la sensibilidad y especificidad son su rápida ejecución, de solo unos minutos, sin necesidad de espera que ocurre en la urografía en pacientes con cálculos muy obstructivos, su seguridad por no requerir agentes de contraste, su valor para establecer el diagnóstico diferencial con otras afecciones que cursan con dolor abdominal agudo (apendicitis, diverticulitis, etc.), su coste compitiendo con la ecografía y la urografía, y su valor para el diagnóstico de cualquier tipo de cálculos sea cualquiera su composición y su localización en la vía¹¹⁷.

Para identificar la litiasis se han descrito signos directos (la identificación del cálculo y el reborde de tejido que lo rodea que expresa el edema perilitiásico), e indirectos (hidrouréter, el líquido o bandas perirrenales, hidronefrosis, y la nefromegalia). La dilatación unilateral del uréter asociado a fijación de la grasa perinefrítica (banda perirrenal) es el más fiel predictor de cálculos ureterales con valores predictivos positivos y negativos del 99 y 95%¹¹⁸.

Todos estos signos son importantes para establecer el diagnóstico con otras calcificaciones pélvicas, sobre todo las vasculares, en las que no existe el signo del reborde. Otro criterio es la atenuación media de las calcificaciones, con un valor de unas 160 Unidades Hounsfield (UH) para los flebolitos y 305 para las litiasis. La probabilidad de que una calcificación sea un flebolito es del 0,03% cuando el valor de atenuación medio es de 311 UH o mayor¹¹⁹.

Otra utilidad en estudio de la TAC helicoidal es el estudio de la composición de los cálculos. La densidad de los cálculos es mayor para los de brushita, seguidos de

los de oxalato cálcico monohidrato, oxalato cálcico dihidrato, cistina, fosfato amónico magnésico y ácido úrico. Los de oxalato cálcico tienen atenuaciones entre 948 y 1620 UH, entre 651 y 943 los de fosfato amónico magnésico y los menos densos los de ácido úrico con UH entre 409 y 540¹²⁰.

Otras aplicaciones más de este estudio es la evaluación anatómica de los cálculos coraliformes, que sirve para planificar tratamiento. Por otra parte, también es útil para comprobar la modificación del tamaño y de la forma en los cálculos de ácido úrico tras tratamiento médico.

v. Otras

Resonancia nuclear magnética (RMN): La urorresonancia se ha informado como efectiva para ver dilatación del tracto urinario¹²¹. Tiene utilidad cuando el paciente tiene alteración de función renal, alergia a contrastes, o cuando los rayos X están contraindicados. Sin embargo, la RNM es una técnica de mayor coste, precisa prolongados tiempos de realización y es subóptima para la detección del calcio.

Pielografía descendente: la inyección de contraste a través de una nefrostomía, colocada por uropatía obstructiva asociada o no a infección, nos permite el diagnóstico seguro del cálculo, su localización, y el estudio de la vía proximal al mismo.

Pielografía ascendente: la introducción de contraste por catéter ureteral está en desuso dados buenos resultados del resto de pruebas.

Estudios con radioisótopos: Sirve para comprobar el grado de afectación del funcionalismo renal en presencia o no de obstrucción. No se utiliza

habitualmente en el estudio litiásico y podría estar indicada en pacientes con alergia a contrastes iodados.

b) Estudio analítico⁸²

i. Analítica sanguínea:

En la analítica básica sanguínea podemos obtener una valiosa información sobre trastornos de carácter litógeno. En el análisis de sangre puede aparecer hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario), hipofosforemia (síndrome de la fuga tubular de fosfatos), bajos valores de potasio y carbonato y altos de cloro (acidosis tubular renal distal o hiperuricemia (gota úrica).

ii. Analítica de orina

pH: El pH ácido es típico de los pacientes con litiasis úrica, de oxalato y de cistina.

El alcalino se asocia típicamente a cálculos de fosfato cálcico, acidosis tubular renal distal y litiasis infecciosa. Un pH>7,5 no sugiere litiasis infecciosa o acidosis tubular renal distal y un pH<5,5 es sospechosos de litiasis de ácido úrico. La densidad de la orina suele estar elevada en pacientes con reducida ingesta de líquidos.

Sedimento: Es frecuente el hallazgo en el estudio del sedimento de hematuria y cristaluria. La leucocituria y bacteriuria nos harán pensar en infección asociada.

La presencia ocasional de cristales de oxalato, fosfato y úricos puede no tener significado patológico alguno, pero el resto de composiciones (cistina por ejemplo), deben considerarse siempre patológicas y nos ayudan a predecir la composición del cálculo. Los cristales que se observan en pacientes litiásicos son más numerosos y de tamaño mayor que los hallados en individuos sanos.

☞ **Cristales de oxalato cálcico:** son los más habituales. Son transparentes y su tamaño variable. Presentan birrefringencia a la luz polarizada y son insolubles en ácido acético.

∞ Cristales de oxalato cálcico monohidrato: tiene aspecto de reloj de arena, bicóncavos.

∞ Cristales de oxalato cálcico dihidrato: forma octaédrica piramidal.

☞ **Cristales de fosfato cálcico:** forma de prisma, o en estrella y agujas, son transparentes, se disuelven en ácido acético y precipitan con el calor.

☞ **Cristales de fosfato amónico magnésico:** forma de prisma en tapa de ataúd y menos frecuente en forma de hojas de helecho. Tienen birrefringencia y son solubles en ácido acético.

☞ **Cristales de ácido úrico:** son romboidales y menos frecuentemente en estrella, punta de lanza, en láminas, en porra, en huso, en rosetas, etc. Presentan birrefringencia y no son solubles en ácido acético, pero si al calor.

☞ **Cristales de urato amónico:** tienen forma de pequeños esferoides con púas, de presentación aislada o formando racimos. Se disuelven en ácido acético y por el calor.

☞ **Cristales de cistina:** forma hexagonal y se presentan aislados o en grupos, tienen birrefringencia y son insolubles en ácido acético.

iii. Estudio metabólico mineral.

Nos permite conocer los factores implicados en la formación de cálculos, descubriéndose alguno en más del 85% de los pacientes estudiados¹²². El

conocimiento de estos factores nos aporta la información precisa para adoptar un programa profiláctico específico para el perfil litogénico de cada paciente¹²³. Varios autores han conseguido reducir la recidiva litiásica a largo plazo por debajo del 25% con diversos fármacos¹²⁴. Por otra parte, este estudio nos permitirá diagnosticar ese 10-20% de pacientes en los que bajo la litiasis subyace una enfermedad sistémica¹²⁵.

Los criterios para evaluación de factores de riesgo de litiasis cálcica, incluyen aquellos casos de litiasis grave recurrente o litiasis múltiple. Además, las litiasis múltiples de comienzo, la existencia de sospecha de enfermedad sistémica litogénica, la litiasis residual tras litotricia externa por ondas de choque, las anomalías anatómicas de la vía urinaria, el inicio de la enfermedad litiásica antes de los 25 años, la historia familiar marcada de litiasis, los cálculos de brucita o pacientes monorrenos, también serían indicaciones para realizar un estudio metabólico minera⁸².

Se han propuesto diferentes protocolos de estudio, aunque la mayoría se basa en la recogida y analítica de orina de 24 horas. *La Conferencia de Consenso para la Prevención y Tratamiento de la Litiasis Renal del Nacional Institute of Health*¹²⁶ aconseja la determinación en orina de 24 horas de calcio, fósforo, ácido úrico, oxalato, citrato y sodio. Por su parte la *Conferencia por el Consenso para la prevención de la Litiasis Cálcica Recurrente de la European Association of Urology (EAU)*¹²⁷, propone la determinación en orina de 24 horas de calcio, oxalato, citrato, ácido úrico, creatinina y volumen de orina y también un test de cistina en ayunas.

En cualquier caso hay que decir que no se ha conseguido el estudio ideal dado que las diferentes técnicas empleadas provocan discrepancia a la hora de validar los resultados obtenidos. Con una correcta metodología se podría descubrir la mayoría de trastornos implicados.

Un factor muy importante es cuando practicar el estudio metabólico, y como norma se recomienda posponerlo hasta la conclusión del tratamiento y eliminación del cálculo. En concreto, se debe proceder al estudio al menos un mes más tarde del tratamiento del cálculo o de la desaparición de la obstrucción y de la infección urinaria, sin que coincida con las fases de dolor¹²⁸.

Resumen del Estudio metabólico mineral¹²⁹:

- ⊗ Determinaciones en sangre: creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, sodio, potasio, cloro y carbónico total.
- ⊗ Determinaciones en orina matinal: pH, densidad, acidez titulable, amonio, test de cistina, sedimento y urocultivo.
- ⊗ Determinaciones en orina de 24 horas: diuresis, creatinina, calcio, fósforo, oxalato, ácido úrico, citrato, magnesio, sodio, potasio, cloro.

Pruebas específicas:

- ⊗ Diagnóstico diferencial de hipercalcemias: Sobrecarga oral de calcio, restricción cálcica en dieta, test de tiazidas, test de fosfato de celulosa.
- ⊗ Diagnóstico diferencial de hiperoxaluria: Restricción de oxalatos en dieta.
- ⊗ Diagnóstico diferencial de hiperuricosuria: Restricción de purinas en la dieta.
- ⊗ Diagnóstico de cistinuria: Cuantificación en orina de cistina, ornitina, lisina y arginina.
- ⊗ Diagnóstico de enfermedades sistémicas litógenas:
 - ∞ Hiperparatiroidismo primario: calcio iónico, PTH intacta, vitamina D3, estudios de localización paratifoidea.
 - ∞ Acidosis tubular renal distal: prueba de acidificación urinaria con cloruro amónico.

6. Tratamiento

a) Tratamiento médico

i. Medidas de prevención generales

Incremento de la ingesta hídrica

Los climas calurosos y las estaciones centrales del año se asocian con incremento en la incidencia de litiasis. La pérdida de líquidos por la sudoración, condiciona la deshidratación y una mayor concentración de solutos. Un mayor índice de insolación favorece la síntesis de vitamina D y por tanto, hipercalciuria. Por tanto una mayor hidratación, que permita alcanzar un volumen urinario de al menos 2500cc/24 horas disminuye la probabilidad de litiasis. Diversos estudios prospectivos y aleatorizados han mostrado, con elevados niveles de evidencia que los pacientes con litiasis recidivantes tienen un menor volumen urinario, frente a aquellos que no presentan recidivas^{130,131}. En lo que respecta al tipo de agua, parece que no tiene un efecto importante sobre la litiasis, cosa que no se puede decir sobre otros líquidos. Así, el café, té, cerveza y vino, disminuyen la incidencia y la aumentan los zumos de manzana y pomelo³⁶.

Pérdida de peso

Un peso superior al normal provoca aumento de calciuria, oxaluria y uricosuria, lo que puede explicar porqué un elevado índice de masa corporal condiciona mayor incidencia de litiasis. Existen diversas publicaciones recientes que asocian la obesidad y el sobrepeso a la enfermedad litiásica^{132,133}. Lo deseable es un índice de masa corporal inferior a 25 Kg/m².

Por otra parte, la resistencia insulínica que provoca la obesidad, condiciona la aparición de orina más ácida, lo que provoca mayor incidencia de litiasis úrica¹³⁴.

Restricción de sal

En pacientes con litiasis cálcica se debe restringir la ingesta de sal a 2-3 gr/día¹³⁵. Las dietas con elevado contenido en sodio facilitan la excreción de calcio y de cistina en la orina, disminuyendo la concentración de inhibidores como el citrato y aumentando el pH urinario.

Restricción de proteínas animales

Estas proteínas promueven un aumento de la calciuria, de la uricosuria, y la oxaluria, disminuyendo la citraturia. El consumo de carne no debe exceder de 50gr/día^{133,136}.

Restricción de alcohol

El consumo de alcohol produce un incremento de la excreción urinaria de calcio, porque disminuye su resorción en túbulos renales y altera la secreción de PTH. Produce además, un incremento de la producción de ácido úrico y uricosuria, así como hipocitraturia¹³³.

Restricción de oxalatos

Deben restringirse (té, nueces, chocolate, remolacha, espinacas, fresas, etc.), en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o resección yeyuno-ileal, dado que los ácidos grasos y las sales biliares no absorbidas, al unirse al calcio intestinal provocan una mayor absorción de oxalato, al impedir la formación del complejo calcio-oxalato. Por otra parte, las dietas vegetarianas producen hiperoxaluria^{137,138}.

Restricción de calcio

Solo se debe restringir el calcio cuando exista una hipercalciuria por encima de 250mg/día asociada a una dieta de alto contenido cálcico. Cuando la hipercalciuria

se asocia con litiasis recidivantes de oxalato cálcico, una dieta con un contenido normal de calcio ofrece mayor protección contra la litiasis que las dietas bajas en dicho mineral¹³⁹. Cuando se sigue una dieta baja en calcio, se produce un aumento en la absorción de oxalato que promueve la aparición de litiasis de oxalato cálcico.

Incremento del citrato en dieta

La cantidad de citrato debe estar por encima de los 320mg en orina de 24 horas, cuando hagamos un tratamiento preventivo. Los zumos de pomelo y naranja son muy apropiados para tratar la hipocitraturia¹⁴⁰. Sin embargo habrá que vigilar en estos casos los oxalatos, muy elevados en estos productos y que pueden producir hiperoxaluria¹⁴¹. Hay estudios que muestran que el zumo de arándanos disminuye la excreción de oxalato y fosfato e incrementa la de citrato¹⁴².

Dietas ricas en fibra

Dado que la dieta rica en fibra acelera el tránsito intestinal provoca disminución de la absorción del calcio y el oxalato, disminuyendo la calciuria y la oxaluria. Cuando la dieta es pobre en proteínas animales y rica en fibra disminuye la incidencia de litiasis especialmente en pacientes con hipercalciuria¹⁴³. La ingestión de abundante fibra incrementa la excreción de citrato¹⁴⁴.

ii. Prevención de litiasis específicas

Litiasis oxalocálcicas

A. Hidratación: Ingesta abundante de líquidos, con diuresis de al menos 2000cc/24 horas

B. Dieta: variada en fruta y verdura. Evitar alimentos ricos en oxalato si se demuestra hiperoxaluria y los ricos en urato (arenques, sardinas, anchoas,

vísceras...) si existe hiperuricosuria. Las proteínas animales se deben restringir a un máximo de 150gr/día. Si la hipercalcemia se asocia a un exceso de sodio urinario >100 mEq/día, habrá que restringir la sal de la dieta.

C. Calcio: No se recomienda de entrada. En la hipercalcemia absorptiva, la restricción de calcio con restricción de oxalato junto con tratamiento con tiazidas y citrato potásico reduce la posibilidad de litiasis y aumenta la densidad ósea¹²⁴.

D. Suplementos de calcio: Se recomienda en la hiperoxaluria de causa entérica. En caso de suplementos cálcicos o dietas con alto contenido en calcio deben acompañarse de aumento de ingesta hídrica, potasio, magnesio y fosfatos.

E. Piridoxina: Recomendada en la hiperoxaluria primaria tipo I.

F. Alopurinol: Útil en las litiasis de oxalato cálcico asociadas con hiperuricosuria. Reduce la oxaluria, la concentración de cristales de ácido úrico, y la excreción total de sales¹²⁷.

G. Fármacos: El primer paso para prevenir la litiasis debe consistir en corregir anomalías en la composición de la orina y reducir factores de riesgo para la cristalización patológica, con hidratación y buenos hábitos dietéticos. Cuando este tratamiento se muestra infructuoso deberemos añadirle el manejo farmacológico.

Las recomendaciones de la EAU al respecto, están basadas en una extensa revisión de la literatura realizada por un panel de expertos de la *European Urolithiasis Research Group* en la *Conferencia de Consenso de Mannheim*, Alemania en 1996¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Tiazidas y similares: Reducen la excreción de calcio en pacientes hipercalcémicos y normocalcémicos, porque provocan un aumento de absorción del mismo en el túbulo contorneado proximal y distal^{148,149}. Se ha sugerido también que disminuyen la excreción de oxalato, posiblemente debido a una reducción en la absorción intestinal del calcio^{150,151}. En la *Conferencia de Consenso* se han evaluado 10 estudios randomizados. En conclusión se recomienda como principal indicación de utilización en aquellos pacientes que se presentan con hipercalcemia. Si no existe aumento de calcio urinario se utilizarán otras alternativas como primera elección.

Citrato alcalino: Es utilizado como método para aumentar el citrato urinario en pacientes con hipocitraturia. La administración en forma de sal alcalina eleva el pH y aumenta la excreción de citrato. Aunque se administran preparaciones de citrato, es realmente la alcalinización de las células tubulares el factor que más afecta a la excreción de citrato, siendo escaso el citrato administrado que se elimina en orina.

Se utilizan como agentes alcalinizantes el citrato sódico-potásico, citrato potásico, citrato sódico, citrato potásico magnésico, bicarbonato potásico y bicarbonato sódico. El agente recomendado es el citrato potásico. Aunque parece que este tratamiento es sobre todo beneficioso para pacientes con baja excreción de citrato, no existe evidencia sólida para recomendarlos solo en estos casos¹²⁷.

Ortofosfato: El razonamiento teórico para administrar ortofosfato a pacientes con litiasis recurrentes de oxalato cálcico, es reducir la excreción de calcio y aumentar la excreción de pirofosfato. Este es un inhibidor del crecimiento de cristales de oxalato y fosfato cálcico. El efecto es mediado por la formación de

1,25-(OH)₂-vitamina D con un descenso de la absorción de calcio y de la resorción ósea. Parece que también aumenta el citrato urinario.

Aunque la tolerancia suele ser buena, existen efectos adversos como diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Como conclusión, existe poca evidencia de que el ortofosfato reduzca la litiasis de oxalato cálcico. Podría ser una opción en pacientes con hipercalciuria absorptiva pero carece de una sólida evidencia científica.

Magnesio: El aumento en la excreción de magnesio reduce la actividad iónica del oxalato de calcio e inhibe el crecimiento de los cristales de fosfato cálcico. Existen observaciones que postulan el aumento de la excreción de citrato¹⁵². El magnesio es importante para la transformación entre varias fases de los cristales de fosfato cálcico. Una elevada concentración de magnesio urinario se piensa que disminuye el riesgo de formación de cristales de brushita.

Se han utilizado el óxido de magnesio, el hidróxido de magnesio, el citrato potásico magnésico y el aspartato de magnesio.

Sin embargo en los dos estudios randomizados, uno con hidróxido de magnesio¹⁵³ y otro con óxido de magnesio¹⁵⁴, no se encontraron diferencias significativas en la formación litiasica, tras varios años de tratamiento. Por esto hoy se considera que existe poca evidencia para el uso, como monoterapia del magnesio en la prevención de la litiasis cálcica.

Alopurinol: Se empezó a utilizar tras la demostración de la relación entre la hiperuricosuria y la formación de litiasis de oxalato cálcico¹⁵⁵. El efecto es debido a una reducción en la excreción de sales, reducción del riesgo de que el ácido úrico o los cristales de urato se comporten como promotores de la precipitación del oxalato cálcico, la formación de complejos entre el urato

coloidal y los inhibidores macromoleculares y posiblemente reduciendo la excreción de oxalato.

Se ha utilizado para tratar pacientes con y sin hiperuricosuria. Sin embargo, en varios estudios^{156,157}, no se ha encontrado diferencias en la formación litiásica cuando se tratan pacientes no seleccionados formadores de piedras de oxalato cálcico. Sin embargo lo contrario ocurre, cuando los pacientes son tratados por hiperuricosuria^{158,159}. Por todo esto, las recomendaciones de uso se deben reducir a aquellos pacientes formadores de litiasis de oxalato cálcico que asocian hiperuricosuria.

Fosfato de celulosa: Se ha utilizado para reducir la absorción de calcio en pacientes con hipercalciuria absorptiva. Sin embargo esto puede resultar en hiperoxaluria. La quelación del magnesio puede resultar en hipomagnesuria y otros iones pueden verse negativamente afectados por este tratamiento por lo que no se recomienda¹²⁷.

Piridoxina: La administración de piridoxina (vitamina B₆) puede influenciar favorablemente la producción endógena de oxalato, lo que se explica por un aumento en la transaminación del glioxilato por la acción del pirodoxal fosfato. Se ha usado, junto con ortofosfato, en pacientes con hiperoxaluria primaria¹⁶⁰, así como, en pacientes con hiperoxaluria idiopático^{161, 162}.

No existen estudios randomizados sobre el uso de este fármaco, debido a la rareza y severidad de la hiperoxaluria tipo I. De todas maneras, dado que no existe tratamiento eficaz merece la pena usarlo en estos casos.

Litiasis de ácido úrico

Los principios de prevención en estas litiasis, es principalmente buscar eliminar los factores de riesgo: un pH urinario bajo, una elevada excreción de urato y un

volumen urinario bajo. El pH urinario debe estar por encima de 6.5, la recomendación general es que esté entre 6.5-7.2. El volumen de orina de 24 horas debe ser de al menos 2.0-2.5 litros y la excreción de uratos menor de 4 mmol¹⁶³⁻¹⁶⁶.

La recomendación principal es el uso de citrato potásico para la alcalinización urinaria, que ha mostrado más efecto clínico que la sal sódica y no incrementa como esta, la excreción de calcio¹⁶⁷.

Litiasis de fosfato amónico magnésico

El principal factor de prevenciones es la eliminación del cálculo si puede ser en su totalidad, tratamiento antibiótico, durante cierto período de tiempo, la acidificación de la orina con cloruro amónico o metionina. En casos de infección severa, la inhibición de la ureasa, con ácido acetohidroxámico puede ser una opción¹²⁷.

Litiasis de cistina

Las medidas de prevención incluyen: elevada ingesta hídrica, para conseguir un volumen urinario superior a 3000mL, la alcalinización de la orina con citrato potásico para alcanzar un pH>7.5 en aquellos pacientes con excreción de cistina inferior a 3 mmol/24horas. La formación de complejos con cistina para pacientes con excreción por encima de 3mmol/24 horas. Se usan la tiopronina o el captopril¹²⁷.

iii. Quimiólisis

Consiste en la disolución de los cálculos o los fragmentos y constituye un arma terapéutica de primer orden, como tratamiento complementario a demás técnicas invasivas. Puede realizarse por vía oral o a través de catéter percutáneo directamente dentro de la vía urinaria. Las sustancias quimiolíticas por vía oral consiguen la disolución de la litiasis en raros casos, todos en tratamientos a largo plazo. La quimiólisis solo muestra un efecto significativo en tres tipos de litiasis:

⌘ **Litiasis de ácido úrico**

Es la litiasis en la que la quimiolisis es más eficaz y más usada. Se debe de conseguir un pH de 6,5-7 como mínimo, la litiasis debe ser pequeña <1-2cm y el tratamiento prolongado. Los alcalinizantes usados son el bicarbonato sódico y el citrato potásico, a veces asociado a ácido cítrico. Como fármacos se usan la acetazolamida y el alopurinol.

La alcalinización por vía intravenosa con lactato 1/6 molar, es una forma rápida y potente pero queda restringida a pacientes ingresados en los que no se pueda realizar procedimiento invasivos.

⌘ **Litiasis de estruvita:**

Se utiliza el ácido acetohidroxámico, potente inhibidor de la ureasa. Está contraindicado en casos de insuficiencia renal moderada.

⌘ **Litiasis de cistina:**

Se usan fármacos que promueven un pH urinario elevado >7.5 y la separación del enlace disulfuro. Los más usados son la D-penicilamina, la tiopronina (alfa-mercaptopropionilglicina) y la acetilcisteína. Deben asociarse a un potente alcalinizante, como el bicarbonato sódico, para aumentar su eficacia. Son más eficaces para prevenir el crecimiento que para una verdadera lisis química¹³⁸.

iv. Tratamiento del cólico nefrítico

El tratamiento del episodio de cólico nefrítico debe asentarse sobre dos pilares básicos: la analgesia y la hidratación.

El alivio del dolor debe ser el primer paso terapéutico y precisará de la administración de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos: diclofenaco sódico, indometacina, ibuprofeno, metamizol, pentazocina y tramadol. Las

recomendaciones de la EAU en sus Guías es comenzar por diclofenaco sódico y cambiar de fármaco en caso de persistencia del dolor. Los opiáceos serían una segunda elección dados sus efectos eméticos¹²⁷.

Una vez superado el proceso agudo, los cólicos tienden a hacerse recurrentes en algunos casos.

Cuando no se consigue el alivio farmacológico del dolor el tratamiento será la derivación urinaria (catéter doble J, nefrostomía percutánea), fragmentación del cálculo mediante litotricia extracorpórea o ureteroscopia.

b) Litotricia extracorpórea

Hasta la década de los 80 las únicas opciones frente a un cálculo no expulsable eran la cirugía abierta o la endoscopia a ciegas, mediante una sonda de Dormia o el lazo de Zeiss. En dicha década la aparición de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) revoluciona el manejo de la litiasis.

En 1966, durante unas pruebas experimentales realizadas en la compañía aeroespacial *Dornier* un ingeniero toca de forma casual una cartulina en el mismo momento en el que esta recibía el impacto de un proyectil de alta velocidad, sintiendo un “shock” eléctrico sin indicio de fenómeno eléctrico real. En 1971, se consigue la primera desintegración *in vitro* de cálculos renales mediante ondas de choque¹⁶⁸.

Entre 1974 y 1978, *Chaussy y cols.* efectúan diversos estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la reacción de los tejidos a las ondas de choque, realizándose litotricia experimental en 17 perros con buenos resultados. Los mismos autores, en la Universidad de Munich, realizan el 7 de Febrero de 1980 el primer tratamiento con éxito de un cálculo renal usando esta técnica¹⁶⁹⁻¹⁷¹. En el año 1984, se realiza en España el primer tratamiento de LEOC en el Institut Dexeus de Barcelona¹⁷²

Existen diferentes marcas comerciales y equipos de LEOC, con diferentes propiedades y principios en la generación de las ondas de choque y en los sistemas de localización del cálculo. Básicamente, los fundamentos físicos serían los siguientes: las ondas de choque son un frente de presión positiva de múltiples frecuencias, con un pico de presión inmediata y un descenso gradual. Estas ondas tienen una amplitud importante, una duración considerable del pulso y un abrupto frente de onda. Al llegar a una interfase, se produce un cambio en la impedancia acústica y se genera una tensión.

Cuando una onda entra en el cuerpo se propaga sin interferencias porque no existe diferencia entre la impedancia acústica del agua que vehiculiza la onda y la del tejido humano. Sin embargo, en la interfase tejido-cálculo la resistencia es mayor



produciéndose la reflexión parcial de la onda de choque. El choque entre zonas de diferente impedancia acústica produce, en el caso de la zona anterior del cálculo, paso de baja a alta

resistencia, una fuerza de compresión, y en el punto de salida, paso de alta a baja resistencia, una fuerza de tensión al ser rebotada de nuevo parte de la onda¹⁷³. La suma de ambas fuerzas supera la fuerza de cohesión del cálculo lo que inicia su destrucción que se completa con sucesivas ondas.

Los cálculos con mayor impedancia acústica son los más difíciles de fragmentar, oxalato cálcico monohidrato y cistina, mientras que los de menor impedancia se fragmentan con más facilidad, fosfato amónico magnésico, fosfato cálcico y apatita¹⁷⁴.

En lo referente a los sistemas de generación de ondas de choque, el éxito de la LEOC se debió al sistema de generación eléctrica desarrollado por *Dornier*. Más adelante aparecieron los sistemas piezoeléctrico, en el que las ondas son generadas por elementos de piezocerámica (cuarzo) y electromagnético (este último desarrollado por Siemens), que consta de una fuente electromagnética que es la generadora de ondas y que se acopla al paciente.

En lo que respecta a la localización del cálculo, por radiografía o por ecografía.

Actualmente la LEOC es el tratamiento de elección en el 80% de los cálculos mayores de 5mm¹⁷⁵. La combinación de la LEOC con la endourología, ureteroscopia y percutánea, ha reducido la cirugía clásica abierta o laparoscópica, a menos del 10 % de los casos, siendo especialmente eficaz en la litiasis coraliforme y ureteral^{176,177}.

Complicaciones de la LEOC:

Esta técnica posee escasa morbilidad pero no despreciable. Las ondas de choque pueden ser lesivas para los tejidos.

- i. **Hematuria:** es la más frecuente debido al traumatismo cortical causado por las ondas.
- ii. **Dolor:** Puede ser parietal, por impacto sobre receptores cutáneos, o visceral por distensión de la cápsula renal, debido al edema causado por la contusión renal.
- iii. **Hematoma:** ocurre en el 0,8% de los procedimientos y suele ser subcapsular aunque en algún caso puede ser perirrenal. La mayoría suelen resolverse espontáneamente y pueden pasar desapercibidos, pero en alguna ocasión puede requerir intervención.

- iv. **Obstrucción de la vía urinaria:** Tras destrucción de la litiasis es habitual aunque transitoria hasta expulsar los cálculos. En ocasiones puede producirse un uropatía obstructiva por el impacto de los fragmentos. Depende fundamentalmente del tamaño del cálculo y de la existencia de anomalías anatómicas. Si el cálculo es mayor de 2 cm se debe cateterizar el uréter para evitar esta complicación.
- v. **Infección:** Se evita tratando la bacteriuria previo a LEOC y evitando la obstrucción de la vía.
- vi. **Litiasis residual:** los restos litiásicos condicionan un crecimiento más rápido de la litiasis. Sin embargo, no hay acuerdo sobre a partir de que tamaño se considera significativa una litiasis residual. Habitualmente aquellos cálculos menores de 5 mm, asintomáticos, no obstructivos ni infectivos, se consideran no significativos¹⁷⁸.

c) Tratamiento quirúrgico

i. Técnicas endourológicas:

El desarrollo de estas técnicas, así como el de las diferentes formas de litofragmentación intracorpórea, permiten el tratamiento endoscópico de las litiasis del aparato urinario, independientemente del tamaño, composición del cálculo y anomalías anatómicas.

Existen diferentes tipos de litotriptores intracorpóreos según la energía utilizada: electrohidráulicos, ultrasónicos, neumáticos, electrocinéticas, y el láser. Estos son utilizados a través de cualquiera de los dos instrumentos endoscópicos, ureteroscopio y nefroscopio, para destruir el cálculo.

Ureteroscopia

Consiste en la entrada retrógrada en la vía urinaria, desde vejiga hasta uréter y ascendiendo por este, con un instrumental (ureteroscopio), que puede ser rígido o flexible, hasta visualizar el cálculo. El ureteroscopio consiste básicamente en un cilindro fino, con una óptica, un canal de luz y otro de trabajo, para introducir guías y la varilla o fibra litotriptora. La óptica se conecta a una cámara y recibiendo la luz de una fuente externa se asciende por el uréter viendo este desde el interior. Una vez visualizado el cálculo se fragmenta desde dentro.

La indicación son los cálculos de uréter, siendo más usado en el segmento distal del mismo. También pueden ser fragmentados los alojados en uréter proximal y en el caso de poseer un instrumento flexible y láser, los cálculos intrarenales.

Cirugía percutánea

Consiste en un acceso anterógrado, puncionando el riñón a través de la piel, y creando una vía de acceso o canal hasta el riñón. A través de este canal se introduce el nefroscopio con los mismos principios básico que la ureteroscopia, pero siendo un instrumento más corto y de mayor calibre.

La indicación son los cálculos renales, sobre todo las grandes masas y los coraliformes.

ii. Cirugía abierta

Debido al desarrollo de la LEOC y de los procedimientos endoscópicos, las indicaciones para cirugía abierta han disminuido marcadamente en los últimos 15 años. Actualmente se considera que en centros de experiencia en litiasis, el porcentaje actual de cirugía abierta oscila entre 1-5.4%¹²⁷.

Indicaciones de cirugía abierta:

- ⊗ Masas litiásicas complejas y de gran tamaño.
- ⊗ Fallo de procedimientos previos, LEOC y endourología.
- ⊗ Anormalidades anatómicas intrarrenales.
- ⊗ Riñón ectópico.
- ⊗ Obesidad mórbida, co-morbilidad.
- ⊗ Polo inferior renal no funcionante/riñón no funcionante.
- ⊗ Niños con grandes masas para ofrecer un solo procedimiento anestésico.

Procedimientos:

- ∞ Pielo/pielonefrolitotomía.
- ∞ Nefrolitotomía anatómica.
- ∞ Ureterolitotomía.
- ∞ Nefrectomía: total o parcial.

No existen estudios que comparen hoy día la cirugía abierta con los procedimientos menos invasivos en términos de porcentaje libre de litiasis.

iii. Laparoscopia

Desde principios de los 90, se ha venido desarrollando esta técnica que hoy en día está plenamente implantada en Europa y Estados Unidos. Consiste en rellenar el abdomen de aire, creando un espacio dentro del cual introducimos una cámara y el instrumental quirúrgico, operando al paciente con los mismos principios de la cirugía abierta pero con importantes **ventajas**, como son:

- ∞ incisiones menores y menos traumáticas, lo que se traduce en rápida recuperación postoperatoria y mayor estética.
- ∞ mejor visión gracias a las excelentes posibilidades de las ópticas y cámaras, lo que se traduce en menor sangrado y más exactitud quirúrgica.

La **desventaja** es una difícil curva de aprendizaje debido al hecho de operar en dos dimensiones y que el ángulo de visión varía, dado que intervenimos mirando no al paciente sino a un monitor de televisión, mientras que las manos si están sobre el campo quirúrgico.

La indicación de la laparoscopia es exactamente la misma que la descrita para la cirugía abierta y la posibilidad de realizar las diferentes técnicas, depende exclusivamente de la capacidad y experiencia del cirujano.

INTRODUCCIÓN. OSTEOPOROSIS

II. OSTEOPOROSIS

1. Concepto

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, consistente en un conjunto de alteraciones cuantitativas, disminución de la masa ósea y cualitativas, alteración de la microarquitectura del hueso, y tal vez de otros aspectos, que tiene como resultado un aumento en la fragilidad ósea ^{179,180}.

Entre las alteraciones cuantitativas y cualitativas hay una íntima relación e interdependencia ya que, dada la estructura del hueso, una pared externa, o hueso cortical, que alberga un entramado trabecular, la pérdida de masa ósea se establece a base del adelgazamiento de ambos elementos, pared y trabéculas, y de la pérdida de parte de éstas. La pérdida de algunas de las trabéculas rompe la interconexión del entramado, con lo que la carga mecánica que soporta el hueso deja de distribuirse de forma adecuada, sobrecargándose las trabéculas que han permanecido. Este fenómeno hace que la disminución de la resistencia del hueso sea desproporcionadamente grande con relación a la que justificaría la pérdida de masa ósea por sí misma.

2. Epidemiología¹⁸¹⁻¹⁸⁵

Consideraremos sucesivamente la epidemiología de la osteoporosis propiamente dicha, la de sus consecuencias, las fracturas y la de sus causas, factores de riesgo.

a) Epidemiología de la osteoporosis.

La definición de osteoporosis que hemos comentado en el apartado anterior es de carácter conceptual y no permite su diagnóstico. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 1994, definió la osteoporosis como *“aquella situación en que la masa ósea, medida con técnicas densitométricas, es inferior a la media*

juvenil en más de 2,5 DE, lo que conocemos como -2,5 puntuación T, o simplemente, $-2,5 T^{184}$. Esta es sin embargo, una definición insuficiente, ya que no especifica en qué lugar o lugares debe medirse la densidad ósea y sólo fue formulada para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Cuando la medición se hace en una única localización (por ejemplo, cadera), la prevalencia de la enfermedad viene a situarse entre un 10 y un 15% de las mujeres postmenopáusicas. Cuando se mide en varios lugares simultáneamente (cadera y distintas subregiones de la misma, columna, muñeca), lo hace entre un 20 y un 30%. En el varón, ante la ausencia de criterios establecidos oficialmente, se han considerado dos posibilidades: utilizar el mismo valor absoluto que en la mujer (es decir, $-2,5 T$ respecto a la media juvenil femenina) o el mismo criterio que en la mujer, pero referido al sexo masculino (es decir, $-2,5 T$ respecto a la media juvenil del varón). Estudios americanos indican que utilizando el punto de referencia femenino, y determinando la densidad en un único lugar, se diagnostica de osteoporosis aproximadamente un 4% de la población masculina de más de 50 años; utilizando el punto de referencia masculino, se diagnostica un 6% (la media masculina es más elevada). Si se determina la masa ósea en varias localizaciones, los porcentajes son de 7-8% y 10-12% respectivamente. El segundo criterio parece contar con más adeptos. Por tanto, el hombre viene a tener una prevalencia de osteoporosis equivalente a un tercio de la femenina.

b) Epidemiología de las fracturas osteoporóticas^{181, 183}.

Las principales fracturas osteoporóticas son las vertebrales, la de cadera y la de muñeca. La incidencia de las fracturas de cadera aumenta exponencialmente con la edad, elevándose de forma especialmente clara a partir de los 75 años. A igualdad de edad, es unas 2-3 veces mayor en la mujer. La mitad de los pacientes con fractura de cadera tiene más de 80 años. En España, nos situamos a media

distancia entre los países con mayor incidencia, países nórdicos, EEUU, que vienen a presentar valores dobles del nuestro y otros países de sur de Europa, que tienen incidencias algo menores.

La epidemiología de la fractura vertebral, dada su naturaleza, clínica menos llamativa, que hace que con frecuencia el enfermo no acuda al médico, sólo se ha estudiado desde el punto de vista de su prevalencia. También aumenta exponencialmente con la edad, si bien lo hace un poco antes (el despegue claro de la curva tiene lugar hacia los 65 años). Se considera que la prevalencia media por encima de los 50 años se sitúa, para ambos sexos, alrededor del 20%. Probablemente la cifra real en el varón sea menor y en su caso, el dato anterior incluya como osteoporóticas fracturas que en realidad no lo son. Desde luego, las fracturas sintomáticas son más frecuentes en la mujer (entre tres y cuatro veces).

c) Epidemiología de los factores de riesgo^{179, 180}.

En el desarrollo de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas se han implicado numerosos factores de riesgo.

Factores de riesgo de masa ósea baja.

- i. **Edad y sexo:** Los dos factores de riesgo más importantes son la edad y el sexo. La menopausia precoz, antes de los 45 años, y más si es quirúrgica, aumenta el riesgo de osteoporosis. También pueden tener importancia otros aspectos de la historia reproductiva, menarquia posterior a los 15 años, menos de 30 años de años de fertilidad, periodos prolongados de amenorrea, nuliparidad o ausencia de lactancia.

ii. **Hipogonadismo:** El hipogonadismo es factor de riesgo de osteoporosis tanto en la mujer, anorexia nerviosa, amenorrea inducida por ejercicio... como en el hombre, tratamiento antiandrogénico en el cáncer de próstata....

iii. **Estilo de vida:**

Actividad física: Una actividad física escasa tiende a asociarse con osteoporosis.

Dieta. Se considera que la falta de calcio y vitamina D constituyen factores de riesgo de osteoporosis, aunque su relación con la misma no está bien establecida. La falta de proteínas y también su exceso, podría colaborar al desarrollo de la enfermedad.

Tabaco, alcohol y café. El consumo de tabaco parece un factor de riesgo de osteoporosis. El exceso de alcohol y de café podrían serlo también.

Peso: La delgadez, peso inferior a 58 kg, es uno de los factores de riesgo de osteoporosis más importantes. Es especialmente marcado si el IMC es inferior a 19. Seguramente actúa a través de varios mecanismos: constitucional, menor pico de masa ósea, menor estímulo mecánico del esqueleto, formación de estrógenos en el tejido graso.

Factores genéticos: Los familiares de pacientes con osteoporosis tienen mayor tendencia a padecer la enfermedad. Las personas de raza negra tienen menos tendencia que las de raza blanca. La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que se ha asociado a polimorfismos de diversos genes, aspecto este que aún se conoce mal.

Enfermedades: Diversas enfermedades pueden asociarse con osteoporosis.

- ⊗ **Enfermedades endocrinas.** Hiperkortisolismo endógeno o exógeno (7,5 mg. de prednisona diarios durante 6 meses, o incluso menos), hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes tipo 1.
- ⊗ **Enfermedades digestivas.** Malabsorción (celiaquía), intolerancia a la lactosa, gastrectomía, enfermedad crónica hepática avanzada (en particular la cirrosis biliar primaria).
- ⊗ **Enfermedades hematológicas.** Mieloma.
- ⊗ **Enfermedades inflamatorias.** Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn.

Tratamientos medicamentosos. Además de la administración exógena de corticoides y hormona tiroidea, pueden conducir a osteoporosis los fármacos antiepilépticos, tal vez por inducir el catabolismo hepático de la vitamina D, los anticoagulantes utilizados durante largo tiempo, especialmente con la heparina, aunque también los orales y diversos fármacos inmunosupresores y citostáticos. Los enfermos transplantados, por esta razón, presentan con frecuencia osteoporosis, aunque se añaden otras razones (enfermedad de base, inactividad física...)

Factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la masa ósea.

La mayoría guardan relación con las caídas. Aproximadamente la mitad de ellos tienen que ver con el deterioro de las condiciones físicas del paciente: alteraciones

de la vista o de la función motora, ictus, parkinsonismo...; ingesta de somníferos y sedantes y la otra mitad con su entorno, obstáculos en el suelo, etc.

Existe, además, factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea o la tendencia a las caídas. Algunos seguramente lo hacen modificando la “calidad ósea”, como el antecedente personal o familiar de fractura o el grado de recambio óseo. El cuello femoral largo aumenta el riesgo de fractura de cadera. La delgadez supone una disminución de las partes blandas que amortiguan el golpe.

No todos los factores de riesgo tienen la misma prevalencia. Entre los más frecuentes, alrededor del 20% de las mujeres de más de 65 años, se encuentran el antecedente personal o familiar de fractura, peso inferior a 58 kg y menopausia precoz. Del mismo orden es la ingesta habitual de benzodiazepinas. Menos frecuentes son el tratamiento prolongado con corticoides y el tabaquismo.

El factor de riesgo más típicamente asociado con la fractura osteoporótica es la masa ósea de hecho, la Organización Mundial de la Salud ha definido la osteoporosis con base en ella. El riesgo de fractura de cadera aumenta en 2,6 veces por cada desviación estándar que la masa ósea disminuye en el cuello femoral. También presenta una fuerte asociación el antecedente de fractura osteoporótica, en general, el riesgo de una segunda fractura oscila, dependiendo de la localización considerada, entre 1,5 y 5 veces; el antecedente de dos o más fracturas vertebrales previas se asocia con un aumento de riesgo de 12 veces¹⁸⁴.

3. Etiología.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial y en cuanto tal intervienen en su desarrollo múltiples factores genéticos y ambientales. La mayor parte de éstos se conocen bien y han sido descritos en el apartado anterior. Los aspectos genéticos están aún básicamente por esclarecer, aunque su importancia es indudable.

Los factores que intervienen en un paciente concreto varían de un caso a otro. En una conocida fórmula, *Riggs y Melton* los resumen de la siguiente manera²⁰²:

$$Q=I-(\text{envejecimiento}+\text{menopausia}+\text{otros factores})$$

Q=masa ósea actual

I=valor máximo de masa ósea alcanzado al final del desarrollo.

La fórmula pretende resaltar dos hechos:

- a) La importancia de la cantidad de masa ósea al finalizar el desarrollo, su valor depende fundamentalmente de aspectos genéticos, pero en él intervienen también algunos modificables, como el ejercicio, la dieta (calcio) y los agentes tóxicos (tabaco).
- b) La importancia, en relación con la pérdida de masa ósea, de la edad y de la menopausia frente a los demás factores, por la constancia de su presencia y de su actuación. La mayor parte de los pacientes osteoporóticos tienen más de 65 años y este hecho es determinante en el desarrollo de la enfermedad; la mayor parte de las mujeres con osteoporosis son postmenopáusicas y de nuevo, este hecho es determinante en la aparición de la enfermedad. Pese a todo, es importante señalar que no todas las personas ancianas ni todas las mujeres postmenopáusicas desarrollan osteoporosis. Frente a la constancia del envejecimiento y la menopausia, los demás factores son considerados “esporádicos” o accidentales.

Pese al reconocimiento de la multicausalidad de la osteoporosis, ha existido de siempre una tendencia a clasificar etiológicamente la osteoporosis, como si se tratara de una enfermedad de causa única. La clasificación, aunque conceptualmente incorrecta desde este punto de vista, es utilizada con frecuencia en la práctica, y conviene por tanto conocerla.

4. Clasificación de la osteoporosis

1) Osteoporosis primaria

a) Osteoporosis postmenopáusica

b) Osteoporosis senil

c) Osteoporosis idiopática

i. Osteoporosis juvenil idiopática (adolescentes)

ii. Osteoporosis de la mujer premenopáusica

iii. Osteoporosis idiopática del varón (varones de menos de 65 años)

2) Osteoporosis secundaria

a) Enfermedades: Hipogonadismo, hipertiroidismo, malabsorción...

b) Tratamientos: Corticoides, antiandrógenos, etc.

c) Otras

La distinción entre la forma senil y la postmenopáusica es un poco artificiosa. Se suelen establecer como características distintivas la edad: senil por encima de los 65 años, postmenopáusica por debajo y el tipo de fractura: la senil tendría como fractura característica la de cadera, y la postmenopáusica la vertebral. Las formas senil y postmenopáusica, pese a que su nombre da a entender que conocemos su causa, se califican de primarias para indicar que no conocemos bien el mecanismo por el que el envejecimiento y la menopausia determinan osteoporosis. Las tres formas de osteoporosis idiopática cursan fundamentalmente con fractura vertebral. La razón de que se distinga una forma "idiopática de la mujer premenopáusica" es

que, en la mujer, cuando la osteoporosis aparece después de la menopausia, se califica, por definición, de postmenopáusica.

5. Manifestaciones clínicas. Complicaciones^{179-181,184}.

La osteoporosis es en sí misma una enfermedad asintomática. Las manifestaciones a que puede dar lugar dependen fundamentalmente de sus complicaciones, las fracturas¹⁸⁸. Las fracturas osteoporóticas más características son la vertebral, la de cadera y la de muñeca. Son también posibles otras como las de húmero, las de pelvis o las de costillas.

La clínica de las fracturas periféricas es la misma de las fracturas de la misma localización no osteoporóticas. Lo que las distingue fundamentalmente es el hecho de que la fractura osteoporótica se produce ante un traumatismo menor (típicamente, caída simple, desde la posición de bipedestación). Por lo demás, el enfermo presenta igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad.

En el caso de las fracturas vertebrales, la clínica es más variable. En la mayor parte de los casos falta el antecedente de traumatismo, aunque puede estar presente una historia de esfuerzo, con sobrecarga mecánica de la columna. También falta con frecuencia el dolor: sólo lo presenta un tercio de las fracturas vertebrales. Es probable que las fracturas más dolorosas sean las que implican mayor aplastamiento. El dolor por fractura vertebral es típicamente agudo, de características mecánicas, aumenta con los movimientos y disminuye con el reposo, y puede ser de una enorme intensidad las primeras dos semanas, hasta el extremo de obligar al enfermo a permanecer encamado. Después suele ir disminuyendo, hasta desaparecer al cabo de unos tres meses. Puede irradiarse lateralmente en el caso de las vértebras torácicas, y hacia la parte alta de las piernas en el de las lumbares, sin sobrepasar las rodillas, de hacerlo cabría pensar

que no se trata del dolor referido propio del aplastamiento vertebral, sino de la afectación de una raíz nerviosa. Si los episodios de fractura son repetidos, se instaura un dolor crónico, menos intenso, de carácter sordo, que guarda relación con varios factores, todos ellos relacionados con la inestabilidad de la columna que implica la nueva situación: contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa, incongruencia de las carillas articulares.

Las fracturas de las vértebras torácicas suelen dar lugar a una deformación en cuña, disminución de altura del cuerpo vertebral en su porción anterior, que acentúa la cifosis fisiológica. Es posible que ello suponga una cierta limitación en la expansión de la caja torácica. Más frecuente es que determine molestias cervicales al forzar la extensión del cuello para mantener la vista al frente.

Las fracturas de las vértebras lumbares suelen afectar preferentemente a la región central del cuerpo vertebral (“vértebra en diábolo”). Determinan una disminución de la distancia que separa el tórax de la pelvis, con aproximación de las últimas costillas a los ilíacos, con los que pueden llegar a contactar, produciendo dolor. La disminución de altura del abdomen que ello significa hace que las vísceras empujen hacia delante la pared abdominal, con el consiguiente abombamiento de la misma. Se ha sugerido que estos cambios pueden provocar molestias dispépticas y estreñimiento, e incluso se ha señalado que el propio dolor de la fractura de las vértebras lumbares podría determinar un íleo reflejo.

Los aplastamientos vertebrales conducen a pérdida de altura del enfermo, que junto a la cifosis, es probablemente la manifestación más característica del proceso. Puesto que en condiciones normales la altura es igual a la envergadura, en estos pacientes la primera pasa a ser inferior a la segunda. La diferencia entre ambas permite calcular la pérdida de altura.

La alteración de la estática de la columna puede repercutir sobre el mantenimiento del equilibrio y la marcha de paciente. Su centro de gravedad puede quedar desplazado hacia delante y los cambios en la disposición de la pelvis que con afán compensador puede provocar la alteración de la estática lumbar, fuerzan una contracción anormal de los músculos proximales de las extremidades inferiores, con la consiguiente sobrecarga de los mismos.

Junto a la vértebra en cuña y en diábolo, existe la vértebra “en galleta”, o deformidad intensa que incluye la afectación de la región posterior del cuerpo vertebral. Aún cuando se afecte el muro posterior, en la fractura osteoporótica no suele haber comprensión de estructuras nerviosas. Por ello, la presencia de sintomatología neurológica en un paciente con fracturas vertebrales debe hacer pensar en otro origen, metástasis, por ejemplo. No obstante, un pequeño porcentaje de pacientes con fractura genuinamente osteoporótica presenta este tipo de complicación (en su presencia, es obligada la realización de un TC o una RMN).

También es impropio de una fractura vertebral osteoporótica la afectación del arco posterior y en particular la de los pedículos (“vértebra tuerta”), así como su localización por encima de D5. En todos estos casos debe pensarse en un origen diferente. Como norma general, cabe decir que en las lesiones osteoporóticas puede aparecer una cortical quebrada, pero nunca la lisis de la misma. Otro aspecto radiológico de interés es que la afectación de los cuerpos vertebrales, en caso de ser múltiple, suele ser heterogénea, sin que las vértebras más afectadas tiendan a ser contiguas, sino que alternan vértebras con distintos grados de afectación. Un aplastamiento muy intenso (vértebra en galleta) de una única vértebra, con normalidad de las demás, sugiere una fractura metastásica.

Al margen de las manifestaciones de la enfermedad propiamente dichas, debemos considerar su repercusión sobre la vida del paciente. La recuperación funcional,

especialmente en el caso de la fractura de cadera, puede ser insuficiente, de forma que el paciente no vuelve a andar, o al menos pasa a depender en mayor o menor grado de terceros, lo que ocurre en aproximadamente la mitad de los casos que sobreviven a la fractura. La calidad de vida del paciente con fracturas osteoporóticas queda mermada por la conjunción de varios factores: dolor, dificultad para la deambulación, no sólo en la fractura de cadera, sino también en los casos en que las fracturas vertebrales alteran la estática corporal, sensación de pérdida de utilidad social, conciencia de cambios estéticos, pérdida de autoestima.

Debe tenerse en cuenta, además, que la osteoporosis determina un aumento de mortalidad. La fractura de cadera se sigue de fallecimiento del paciente en el año siguiente en el 20% de los casos, si bien aproximadamente la mitad de esta cifra se debe al mal estado general que con frecuencia tienen previamente los enfermos; de hecho, este mal estado general suele haber contribuido a determinar la aparición de la fractura. También la fractura vertebral suele acompañarse de un aumento de mortalidad, sin que quede clara la explicación de este fenómeno. Es más, incluso los pacientes osteoporóticos sin fracturas presentan un aumento de mortalidad, lo que ha llevado a concluir que la osteoporosis constituye un índice de mal estado de salud.

Desde el punto de vista analítico, debe insistirse en que en la osteoporosis primaria los análisis convencionales (hemograma, VSG, bioquímica elemental incluyendo calcio y fósforo séricos, así como fosfatasa alcalina) son normales y que el hecho de que no lo sean debe hacer sospechar que se trata de una osteoporosis secundaria, o incluso de un proceso de otra naturaleza, por ejemplo, metástasis con fracturas. Pueden estar elevados los llamados marcadores del recambio óseo, marcadores de osteoformación, como la osteocalcina y el PINP, y marcadores de resorción, como las piridinolinas, el CTX o el NTX. La cifra de calcio urinario puede ser normal o estar disminuida, lo que traduciría una ingesta de calcio o una

absorción del mismo inadecuadas. Ocasionalmente puede estar elevada, si la enfermedad se asocia a una hiperalciuria idiopática.

6. Fisiopatología

a) Regulación de la remodelación ósea¹⁸⁶⁻¹⁹³

Todos los fenómenos antes explicados deben estar regulados. Los puntos clave son la activación de los osteoclastos y el acoplamiento a estos de los osteoblastos.

La remodelación ósea tiene objetivos locales, renovación del hueso deteriorado, adaptación a las necesidades mecánicas y otros generales, metabólicos. En su regulación por tanto intervienen mecanismos locales y generales. Los locales son mecánicos y humorales y los generales son humorales y neurológicos. Todos estos factores están interconectados entre sí.

Factores mecánicos: guardan relación con la existencia de un mecanostato, o sistema capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. No se conoce bien su mecanismo de acción pero probablemente está implicado el complejo formado por moléculas de matriz ósea, la unión de la matriz a las células y de unas células a otras, el citoesqueleto citoplasmático y la matriz nuclear. El osteocito es el principal candidato a actuar como sensor del sistema. En respuesta a estímulos envía órdenes a los osteoblastos de revestimiento, que se retraen para dejar libre la superficie ósea y atraerían a los precursores de los osteoclastos.

Factores neurológicos: hoy día se considera que el sistema nervioso central ejerce una función inhibitoria del desarrollo de masa ósea, realizada a través del sistema simpático. Uno de los factores que estimula al sistema nervioso es la leptina¹⁹⁵, hormona secretada por los adipositos que facilita la acción inhibitoria del sistema nervioso central.

Factores humorales: son los mejor conocidos, generales u hormonas y locales o citocinas y factores de crecimiento. Dentro de las hormonas suelen distinguirse las denominadas “hormonas calciotropas”, parathormona (PTH), calcitriol (1,25 (OH)² D), y calcitonina; otras que podríamos calificar de “inespecíficas” desde el punto de vista del metabolismo mineral como son las hormonas sexuales, estrógenos y andrógenos; hormonas tiroideas; glucocorticoides; hormona de crecimiento y la leptina.

La PTH estimula los osteoclastos de forma indirecta a través de los osteoblastos. Los osteoclastos ponen en marcha el ciclo de renovación ósea, lo que en virtud del fenómeno de acoplamiento acaba haciendo intervenir a los osteoblastos. Por tanto la PTH aumenta el recambio óseo.

El calcitriol tiene un comportamiento similar al de la PTH, estimulando la resorción ósea, pero el resultado es el opuesto porque inhibe la secreción de PTH. Además facilita la resorción ósea.

La calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos.

En lo referente a las hormonas sexuales, las femeninas han sido mucho más estudiadas que las masculinas. La ausencia de estrógenos da lugar a un aumento de los osteoclastos, y secundariamente de los osteoblastos, con un incremento del recambio óseo. No está claro si su acción se ejerce más de forma directa, a través de receptores óseos para estrógenos, o indirecta a través de determinados factores locales que luego se comentarán.

La leptina, que cuando actúa a través del sistema nervioso determina un efecto inhibitor sobre el desarrollo de la masa ósea, cuando lo hace directamente sobre las células periféricas produce el efecto contrario. Se cree que su principal acción es esta segunda, siendo la primera un mecanismo de seguridad para evitar una

pérdida de masa ósea excesiva en situaciones de desnutrición grave, al disminuir el tejido adiposo, desciende la leptina y desaparece el efecto inhibitor que desarrolla sobre el sistema nervioso, previniendo la pérdida de masa ósea que de otra forma ocurriría¹⁹⁴.

Los factores locales reguladores de la remodelación ósea son muy numerosos y constituyen un entramado funcional interrelacionado entre si.

Sobre los osteoclastos actúan, activándolos, diferentes interleucinas (IL-1, IL-6...), el TNF, factor estimulador de colonias de monocito-macrófagos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), así como la PGE2 y los leucotrienos. El interferón gamma (INF γ) inhibe la osteoclastogénesis.

Entre los factores estimuladores de los osteoblastos cuentan el TGF β , las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I y II). El TGF β , parece inducir a su vez un fenómeno apoptótico en los osteoclastos, responsable de su desaparición en el foco de resorción, para dar paso a la fase formativa. Por otra parte, dicho factor inhibe la apoptosis osteoblástica.

De gran importancia en la regulación de la remodelación es el sistema RANK-RANKL-OPG¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. El RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Como consecuencia de dicha unión aumenta la proliferación y actividad de osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico, cuyo ligando es el propio RANKL, evitando la unión de este con el RANK. Es decir el osteoblasto produce tanto el activador de los osteoclastos como una sustancia que neutraliza

dicho activador. En definitiva, lo que determina la cantidad de hueso a resorber es la relación RANKL/OPG. El sistema RANK-RANKL-OPG es la “vía final” de numerosos procesos resorptivos. La PTH, el calcitriol, las hormonas tiroideas, la IL-1, el TNF α , la IL-6, la IL-11, etc., aumentan la relación RANKL/OPG; los estrógenos desarrollan el efecto contrario.

El osteoblasto produce otra sustancia necesaria para la osteoclastogénesis, el M-CSF que se une al receptor c-fms presente en los precursores de los osteoclastos. Para inducir la formación de osteoclastos es necesaria la presencia simultánea de RANKL y M-CSF, pero también es necesaria la activación de inmunorreceptores vinculados a moléculas adaptadoras que contengan en su cola citoplasmática el motivo ITAM¹⁹⁸. Los receptores son:

- ε El TREM 2: triggering receptor expressed on myeloid cells.
- ε El OSCAR: osteoclast-specific activating receptor)

Y las moléculas adaptadoras son:

- ε La DAP12: DNAX activating protein.
- ε La Fc γ : Fc receptor common gamma Caín.

La coestimulación de la señal ITAM y del RANK es fundamental para la inducción y activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) c1, el factor de transcripción principal en la osteoclastogénesis.

En la diferenciación y función de los osteoblastos intervienen diversos factores¹⁹⁹: Cbfa-1, o Runx-2, y el osterix (Osx). Necesarios ambos para la diferenciación de los osteoblastos. El Cbfa-1 influye sobre el binomio RANKL/OPG. El receptor PPAR γ al contrario que el Cbfa-1, desvía precursores de los osteoblastos hacia los adipocitos. Recientemente se ha reconocido el papel de la proteína 5 relacionada con el

receptor LDL (LRP-5), de cuyo gen se han descrito alteraciones en el sentido de ganancia de función, con aumento de masa ósea, y de pérdida, con osteoporosis. La LRP-5 interacciona con un receptor para permitir la unión a ambos de las proteínas Wnt y activar la vía de este nombre. En la actuación de esta vía está implicada beta catenina en interacción con la BMP2. La esclerostatina, producida por los osteocitos, inhibe la diferenciación de las células madre hacia osteoblastos inhibiendo el sistema BMP/Wnt²⁰⁰.

b) Calidad ósea

La calidad ósea es un nuevo paradigma en osteoporosis. Describe una serie de características que afectan a la resistencia ósea. Un nuevo modelo, por tanto, parece surgir para explicar el concepto actual de la enfermedad. La primera irrupción masiva se produjo con la definición de osteoporosis que emitió el *Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos*, entendiendo la enfermedad como “una alteración de la resistencia ósea que predispone a las fracturas”. Y la resistencia se compone de la suma de densidad ósea y calidad ósea¹⁸⁰. De esta manera, al concepto clásico de densidad ósea se une el de calidad.

¿Cómo se ha llegado a esta definición? Durante años hemos creído que osteoporosis es igual a descenso en la cantidad de mineral óseo. La densidad ósea se correlaciona bien con el riesgo de fractura^{201, 202} y con la resistencia mecánica de huesos analizados en condiciones experimentales^{203, 204}. Incluso la Organización Mundial de la Salud emitió una definición operativa de la enfermedad basada en los valores densitométricos²⁰⁵. Sin embargo, algunas observaciones empezaron a suscitar la necesidad de llegar más allá del concepto de “cantidad de hueso” a partir de algunos ejemplos clínicos. La osteopetrosis es una enfermedad que induce aumentos extraordinarios en la densidad ósea a pesar de lo cual se acompaña de fragilidad ósea y fracturas²⁰⁶. Otro elemento discordante fue el resultado de los

ensayos clínicos con flúor en el tratamiento de la osteoporosis²⁰⁷. De nuevo, a pesar de aumentos extraordinarios en la densidad ósea, el material óseo compuesto por cristales de fluorapatita era más frágil e inducía un aumento de fracturas. Por tanto, la equivalencia alta densidad-hueso sano y baja densidad-hueso osteoporótico no era automática.

A edades diferentes, el riesgo de fractura varía a iguales niveles de densidad ósea, incluso después de ajustar por potenciales factores de confusión²⁰¹⁻²⁰⁴. Con exactamente la misma densidad mineral ósea un paciente de 80 años de edad puede tener más del doble de riesgo de fractura que uno de 50, incluso después de introducir el factor caídas en el análisis²⁰⁸. Hay por lo tanto, algo que se ha deteriorado en el hueso más allá del mero descenso producido en la masa ósea.

Otra observación interesante se refiere a la respuesta a los tratamientos antirreabsortivos usados en pacientes con osteoporosis. Por un lado, los descensos del riesgo de fractura que se obtienen con los fármacos antirreabsortivos se observan mucho antes de cualquier variación sensible en la densidad ósea. A los seis meses y al año de tratamiento se han comunicado descensos de dos dígitos en el riesgo de fractura²⁰⁹⁻²¹². Y tras un tratamiento tan corto, apenas sí estos fármacos han logrado aumentar la densidad ósea de forma perceptible. Por otra parte, los descensos obtenidos al final del período de estudio, en general de tres años, son de una magnitud mucho mayor de la esperable para incrementos moderados o pequeños de la misma. Diversos autores han analizado en qué medida los incrementos de densidad mineral explican el descenso del riesgo de fracturas²⁰⁹⁻²¹². Para aumentos en la densidad ósea tan pequeños como unos 2-7% obtenidos con diferentes fármacos, se observan descensos en el riesgo de fractura, de entre un 40-60%. Mediante análisis de estas relaciones se ha concluido que tan sólo entre un 4 y un 20% del descenso en el riesgo de fractura es atribuible al aumento de masa ósea. Por último, en situaciones como la osteoporosis corticoidea, el riesgo

de fractura es extraordinariamente mayor de lo que, descensos moderados de densidad ósea permitirían predecir.

Por lo tanto, hay otros componentes de la salud del hueso que la densitometría no mide y que son relevantes para condicionar su fragilidad. Muy sucintamente los podemos agrupar en: factores vinculados a la arquitectura ósea y factores relacionados con la calidad de los materiales que componen el tejido óseo. El proceso que constituye el común denominador de todos estos elementos es el remodelado óseo.

Factores arquitectónicos:

Los podemos dividir en arquitectura macroscópica (geometría ósea) y microarquitectura.

La **geometría ósea** confiere importantes propiedades biomecánicas al hueso. Dependiente del proceso de modelado y remodelado, es uno de los elementos que se pueden modificar para adaptar el hueso a la pérdida mineral asociada al envejecimiento. Explica además, una buena parte de las diferencias entre hombres y mujeres en el riesgo de fractura. Es especialmente relevante en el compartimiento cortical del hueso²¹³⁻²¹⁶. La regla general es que cuanto mayor es el tamaño de un hueso, mayor será su resistencia, sin superar claro está, un cierto límite. Los huesos largos, de estructura cilíndrica, ofrecen un excelente ejemplo de este principio, gobernado fundamentalmente por los valores del momento de inercia transversal. Con exactamente la misma cantidad de hueso, si se dispone en un cilindro de menor diámetro, tendrá un menor momento de inercia y una menor resistencia. Por el contrario, si exactamente esta cantidad de mismo hueso la disponemos en un cilindro de mayor diámetro, su momento de inercia y resistencia se incrementan. Ésta es la explicación de una buena parte de las diferencias de riesgo fracturario entre hombres y mujeres, ya que los primeros tienen huesos más

voluminosos. También este mecanismo es uno de los elementos compensatorios que se ha observado en el envejecimiento para paliar los efectos negativos de la pérdida de densidad ósea^{214,215}. Los huesos cilíndricos sufren una expansión perióstica que mejora su resistencia mecánica y compensa, en parte, la pérdida ósea asociada a la edad.

La **microarquitectura ósea** se refiere a la disposición espacial de la trama ósea que constituye fundamentalmente el hueso trabecular. Con el desarrollo de la enfermedad, esta trama se deteriora de forma muy agresiva. Las estructuras horizontales se perforan convirtiéndose en trabéculas lineales. Con el progreso de la enfermedad acaban desapareciendo. Con ello, las trabéculas verticales pierden sus conexiones transversales horizontales y desde un punto de vista estructural, se alargan y adelgazan a la vez que se desconectan, todo lo cual deteriora exponencialmente su competencia mecánica. A mayor presión, se producen perforaciones parciales en las trabéculas remanentes que actúan como puntos críticos de debilitamiento donde se concentra el estrés mecánico. Todo ello contribuye al fácil desmoronamiento de la estructura, aún ante presiones mecánicas leves²¹⁷⁻²¹⁹.

Factores intrínsecos del material:

El **grado de mineralización** es una de las propiedades relevantes del tejido óseo²¹⁹⁻²²⁴. Normalmente el proceso de mineralización del hueso recién formado se produce en un 50-70% durante los dos o tres primeros meses y se denomina mineralización primaria. La mineralización secundaria se produce a lo largo de años y completa el depósito mineral en la unidad básica de remodelado. Los excesos de mineralización son negativos para la competencia mecánica del hueso y el ejemplo claro es la osteopetrosis. Por el contrario, una mineralización deficiente también disminuye la resistencia mecánica, como ocurre en la osteomalacia. El grado de

mineralización está relacionado positivamente con la dureza del tejido óseo, que medimos mediante el módulo de Young y negativamente con su fragilidad. La relación de la misma con la resistencia total del hueso es bifásica, siendo peor tanto a niveles extremadamente altos como extremadamente bajos, en concordancia con las situaciones clínicas arriba descritas.

La mineralización está vinculada a la **homogeneidad** del tejido. Aquí también un exceso de homogeneidad actúa como un elemento favorecedor de la transmisión de vectores de fuerza que las hacen más propensas a una más fácil y rápida propagación de líneas de fractura micro o macroscópicas. Estas fracturas microscópicas no deben confundirse con las microgrietas que se producen como consecuencia del **daño por fatiga**^{224,225}. Este fenómeno, común a todos los materiales sometidos a cargas mecánicas cíclicas y muy reiteradas, representa la fatiga de materiales descrita en ingeniería. En el hueso es detectable asociado al envejecimiento y se ha comprobado que su desarrollo altera negativamente la resistencia mecánica.

La composición de la **matriz proteica**^{217, 218,226}, colágena y no colágena, también influye notablemente en la resistencia mecánica ósea. Además de situaciones patológicas como la osteogénesis imperfecta, o del hecho de que las variantes alélicas del gen del colágeno influyan en la resistencia ósea, sabemos que el grado de polimerización del colágeno altera su competencia biomecánica en un proceso de envejecimiento paralelo al de otros componentes del tejido óseo. Un elemento que recientemente suscita enorme interés es el estado de la **red osteocitaria**²¹⁸. Estas células parecen las encargadas del sistema de respuesta adaptatoria a los estímulos mecánicos. Pero además, detectan las zonas del hueso en que se produce daño por fatiga, iniciando un proceso de remodelado focal que reemplaza tejido óseo viejo y dañado por hueso fresco mecánicamente más competente.

c) Remodelado óseo. Balance negativo. Aumento del recambio. Espacio en remodelación^{228,229}

El remodelado óseo constituye el “*primum movens*” de la calidad ósea ya que condiciona en buena medida todos los elementos que hemos analizado⁴¹. En efecto, el remodelado óseo acelerado que se observa típicamente en la postmenopausia perfora las estructuras trabeculares, haciendo desaparecer las mismas. Además aumenta la porosidad cortical. Por último, induce cavidades de reabsorción en las trabéculas remanentes, que las compromete aún mucho más en su capacidad mecánica. Probablemente el rápido efecto antifracturario de los fármacos antirreabsortivos esté muy relacionado con la estabilización precoz de una microarquitectura en situación crítica.

Pero el remodelado además influye en el grado y homogeneidad de la mineralización. También es el mecanismo básico de reparación del daño por fatiga, y ello ha llevado a hipotetizar, que una excesiva supresión del mismo como vemos por ejemplo, tras la radiación del tejido óseo, puede aumentar su fragilidad. Sobre la malla de colágeno también actúa como factor de renovación al reemplazar moléculas viejas más deterioradas por otras jóvenes más competentes mecánicamente. Sin embargo, hay intenso debate sobre cuál es el nivel óptimo de remodelado óseo que puede reflejar un estado fisiológico saludable²²⁷.

La calidad ósea, por lo tanto, es un nuevo paradigma en nuestra comprensión de la osteoporosis. Tiene importancia en la resistencia mecánica del hueso independientemente de la densidad mineral del mismo. Los efectos de los fármacos sobre la calidad ósea son más importantes que los que ejercen sobre su cantidad. Los tratamientos que, más allá de aumentar la densidad, mantienen o mejoran la calidad de hueso, generando hueso fisiológicamente normal y mecánicamente óptimo, nos ofrecerán el mejor perfil de eficacia y seguridad a corto y largo plazo.

i. Remodelado óseo

La masa ósea de una persona, una vez finalizado el desarrollo (hacia los 20 años), permanece estable durante aproximadamente dos décadas. Durante este tiempo, el hueso está continuamente renovándose, fenómeno que se denomina “remodelado óseo” y que tiene lugar merced a la intervención de las llamadas “unidades de remodelado óseo” o URO, constituidas básicamente por dos tipos de células: osteoclastos y osteoblastos. En un momento dado, en un punto concreto del esqueleto, siempre una superficie, bien endóstica o bien trabecular, un grupo de osteoclastos comienza un fenómeno de destrucción (resorción). Al cabo de unas dos o tres semanas finaliza su actuación y comienza la de los osteoblastos, que mantienen su acción formadora unos tres o cuatro meses. Tras este tiempo, el resultado de la acción coordinada de los dos tipos celulares es la renovación de una porción de hueso (el hecho de que actúen en el mismo lugar de forma secuencial se denomina acoplamiento). Este fenómeno mantiene el esqueleto en condiciones mecánicas idóneas y además, le permite intervenir en la regulación de la homeostasis cálcica.

ii. Balance óseo

Durante las dos décadas en que la masa ósea permanece estable, la cantidad de hueso que forman los osteoblastos es igual a la destruida previamente por los osteoclastos, de manera que se dice que la URO se encuentra en balance cero. A partir de los cuarenta años, aproximadamente, el balance comienza a hacerse negativo (es decir, en cada URO se forma menos hueso del que se destruye), lo que fundamentalmente se debe a una disminución de la formación ósea. Dado que el número de UROs activas en un momento determinado es algo superior al millón, se comprende que el resultado de que se desarrolle el balance negativo sea una pérdida de hueso del esqueleto en su conjunto. Este fenómeno es el responsable

de la pérdida de masa ósea con la edad y es condición indispensable para que se establezca una osteoporosis, que en cierto modo, puede entenderse como la exageración de un fenómeno fisiológico.

iii. Recambio óseo

La pérdida ósea determinada por el balance negativo de las UROs, se ve potenciada si aumenta el número de las mismas, lo que conocemos como “aumento del recambio”. Las pérdidas se multiplican por un factor igual a aquel por el que ha aumentado el número de unidades. En la mujer este aumento se establece con la pérdida de estrógenos que caracteriza la menopausia. De nuevo, si la aceleración es especialmente marcada, las pérdidas serán excesivas y se desarrollará osteoporosis.

iv. Espacio en remodelación

El aumento en el número de UROs tiene además otra consecuencia. Cada vez que se activa una de dichas unidades, el lugar en que se encuentra pierde masa ósea transitoriamente, hasta que los osteoblastos la reconstruyen. El conjunto de espacios carentes de hueso por encontrarse renovando se denomina “espacio en remodelación”. Su trascendencia se debe a que, en cada uno de dichos puntos, la carencia de hueso supone una debilitación de la estructura sobre la que asienta, lo que es especialmente claro en el caso de las trabéculas. Lo que ocurre, en definitiva, es que en estos puntos se concentra la tensión que la trabécula tiene que soportar (son “concentradores de tensión”), lo que facilita que se rompa a dicho nivel.

v. Consecuencias del balance negativo y el aumento del recambio

Hay pues, dos fenómenos: balance negativo y aumento del recambio, que están en la base de la enfermedad osteoporótica y cuya intervención no se limita a las

circunstancias que acabamos de comentar (edad y menopausia), sino que se extiende a otras distintas, que por ello son también causa de osteoporosis y a las que nos referiremos más adelante (a título de ejemplo, señalaremos aquí el aumento de hormona tiroidea, que incrementa el recambio, y el aumento de corticoides, que incrementa el balance negativo y en parte también el número de UROs).

La norma general enunciada en el párrafo anterior tiene excepciones y algunas formas de osteoporosis cursan sin aumento en el recambio óseo, el ejemplo típico, lo que denominaremos “osteoporosis idiopática del varón”. Persiste sin embargo, como fenómeno fundamental y constante, el balance óseo negativo, por disminución de la formación ósea. Sin él, como señalamos antes, no existe osteoporosis.

vi. Masa ósea a final del desarrollo “pico de masa ósea”.

La intervención de las unidades de remodelado tiene mayor trascendencia cuanto menor es la masa ósea adquirida al final del desarrollo y a partir de la cual por tanto, se establecen las pérdidas, ya que éstas conducirán antes al fracaso mecánico. De hecho, las fracturas son más frecuentes en las mujeres de constitución longilínea, sobre todo si son de talla baja, cuya masa ósea es menor. Una razón similar contribuye a explicar la menor incidencia de osteoporosis en el varón que en la mujer: la masa ósea adquirida por el hombre al final del desarrollo es superior²²⁸.

vii. Modelado óseo

Existen otras razones que justifican la menor frecuencia de osteoporosis en el varón, al margen de que su masa ósea al final del desarrollo sea mayor y de que en él no se dé una depleción brusca de hormonas sexuales que conduzca al aumento

del recambio óseo (no hay equivalente a la menopausia). Se refiere a los cambios que el hueso cortical experimenta con la edad y que se conocen con el nombre de “modelado”. Desde el punto de vista que ahora nos interesa, consisten en que con la edad se produce en ambos sexos un desplazamiento de la cortical hacia fuera, alejándose del centro del hueso, lo que se debe a que continuamente se está produciendo una resorción ósea en la cara interna de la cortical y una aposición subperióstica. Ahora bien, mientras que la resorción endóstica es similar en ambos sexos, la aposición subperióstica es mayor en el varón que en la mujer, de forma que en aquél compensa en gran medida la pérdida interior de hueso, lo que no ocurre en ésta^{228,229}.

viii. Otros trastornos cualitativos.

Como se señaló antes, es posible que en la osteoporosis se den además de los fenómenos comentados hasta ahora, pérdida de masa ósea y alteraciones estructurales, algunos otros cambios cualitativos. Entre ellos se han señalado un envejecimiento del mineral depositado; la aparición de microlesiones, (“microcracks” o lesiones de fatiga; una alteración de las fibras de colágeno, fundamentalmente de los puentes que las unen; una alteración de los cristales de hidroxapatita, más grandes y homogéneos, lo que resta resistencia al hueso; y una pérdida de viabilidad de los osteocitos con aumento de su apoptosis, los osteocitos, enterrados en la matriz ósea, tendrían la misión de detectar en qué momento las condiciones del hueso circundante son anormales y debe ser renovado.

Estos cambios cualitativos no guardan, con las modificaciones del recambio óseo, la misma relación que las alteraciones estructurales. Éstas empeoran cuando el recambio aumenta, mientras que las alteraciones cualitativas que estamos comentando ahora empeoran cuando el recambio disminuye. Por lo tanto, el aumento de recambio de la osteoporosis postmenopáusica debería ser un factor

protector frente a ellas. El hecho de que, pese a tal aumento del recambio, puedan llegar a darse, debe considerarse un daño adicional.

Aunque actualmente son objeto de gran atención, la medida en que estos factores pueden realmente tener consecuencias prácticas en el desarrollo de osteoporosis no es bien conocido y a la luz de los conocimientos actuales, no parece grande. En conjunto y dejando casos individuales al margen, no es probable que sean responsables de más del 10% del aumento de fragilidad del hueso que caracteriza la enfermedad²²⁸.

ix. Conclusión

En definitiva, la osteoporosis es fundamentalmente una enfermedad de la unidad de remodelado óseo que conduce a alteraciones cuantitativas, disminución de la masa ósea y cualitativas, alteraciones estructurales, a lo que tal vez puede añadirse algún otro factor cualitativo todavía por establecer con seguridad, todo lo cual, en conjunto conduce a un aumento de fragilidad y por tanto, de la tendencia al desarrollo de fracturas.

7. Diagnóstico

a) Introducción

Lo más importante del diagnóstico de osteoporosis radica en la capacidad de predecir el riesgo de fractura. La osteoporosis es una enfermedad silente, que ocasiona un deterioro y fragilidad progresivas del tejido óseo lo que conlleva en quien la sufre una probabilidad de fractura cada vez mayor. Entre los factores que determinan una disminución de la resistencia ósea está la cantidad de hueso, traducida en masa o densidad mineral ósea (DMO). Ha sido el progreso de las técnicas de medición de la masa ósea, concretamente la densitometría ósea lo que ha permitido predecir el riesgo de fractura con objetividad. Múltiples estudios han

demostrado que existe una estrecha relación entre la DMO y el riesgo de fractura²³⁰⁻²³⁴, hasta el punto de poder cuantificar esa relación.

Otros factores como la microarquitectura, el remodelado, el grado de mineralización, el daño acumulado (microfracturas) y las propiedades del colágeno y la matriz ósea, también determinan la resistencia ósea. Son sin embargo, difíciles de medir mediante técnicas asequibles.

Otras herramientas pueden completar, sin embargo, la información de la densitometría ósea. Estos son la ultrasonografía y los marcadores de remodelado óseo, que nos ofrecen aspectos del hueso relacionados con la calidad. También la radiología convencional y el estudio de los factores de riesgo, ayudan a completar el panel de métodos para un correcto diagnóstico de esta enfermedad.

b) Densitometría ósea (DXA)

Cuando se habla hoy de densitometría hablamos de la absorciometría radiológica dual (DXA). El establecimiento por parte de la OMS de los criterios densitométricos de osteoporosis elevó a esta técnica a la categoría de prueba diagnóstica. Es una prueba que, sin ser definitiva, ayuda de manera importante al diagnóstico de osteoporosis.

Una baja DMO aumenta el riesgo de fracturas, especialmente en la localización medida, pero también en otras localizaciones^{201,235-237}. Así el mejor predictor de riesgo de fractura de cadera es la DMO en fémur proximal, pero también es indicativa de alto riesgo de fractura en antebrazo o vértebras; también, una DMO baja en columna lumbar o antebrazo es indicativo de mayor riesgo de fractura de cadera.

La densitometría ósea por absorciometría radiológica es capaz de cuantificar la masa ósea con gran precisión y exactitud siendo apenas lesiva. Tras un estudio

densitométrico en una amplia población de mujeres en Estados Unidos (NHANES III)²³⁸, llevó a la OMS a establecer unos criterios diagnósticos según una base epidemiológica que relacionaba la prevalencia de fractura con la masa ósea (Tabla 1), en una población de referencia (la del estudio NHANES III) y el concepto de T-Score. Básicamente deben ser establecidos valores de referencia de la normalidad en función de la edad y del sexo, así como del lugar de medición.

Criterios diagnósticos de la OMS	
Normal	T-Score ≥ -1
Osteopenia	T-Score < -1 - $< -2,5$
Osteoporosis	T-Score $\leq -2,5$
Osteoporosis severa	T-Score $\leq -2,5$ +fractura

Concepto de Z-Score: Una vez obtenidos los valores de referencia, se compara el valor de la paciente con la referencia a su edad, sexo y lugar de medición, estableciendo el número de desviaciones estándar que se aleja de la media correspondiente, tanto en sentido positivo (masa ósea por encima de la media), como negativo, (masa por debajo de la media). Es la Z-score, que cuanto menor es, mayor será el riesgo de fractura.

Concepto de T-Score: El riesgo de padecer una fractura aumenta con la edad, aún cuando la masa ósea es normal. Dada la necesidad de incluir en la masa ósea ese riesgo por edad, se estableció la T-Score, mediante la cual se compara el valor de masa ósea con el valor máximo obtenido a lo largo de la vida, denominado "pico de masa ósea". La T-Score se corresponde con el número de desviaciones estándar

que se aleje de este pico de masa ósea, tanto en sentido positivo como negativo. La relación entre la DMO y el riesgo de fractura se ha cuantificado, de forma que por cada -1 T-Score el riesgo de fractura se duplica en cadera²⁰¹. Sin embargo dado que la población del estudio era muy concreta, (mujeres caucásicas postmenopáusicas), y que la medición fue siempre en fémur, han surgido dudas sobre su aplicabilidad en otras poblaciones y localizaciones.

Aplicaciones de la Densitometría Ósea

Básicamente *son* tres:

- ε Diagnóstico de una masa ósea baja.
- ε Predicción de fracturas.
- ε Vigilancia seriada²³⁹.

Las dos primeras pueden realizarse con la medición de cualquiera de las localizaciones clásicas, columna lumbar y fémur proximal (total y su región de cadera). La vigilancia seriada es necesaria en casos de seguimiento de masa ósea o para monitorizar el tratamiento. Las mediciones más idóneas para esto son las de columna lumbar y el fémur total por su bajo coeficiente de variación. Los intervalos entre mediciones deben ser superiores a un año (preferiblemente dos), excepto en casos de rápida pérdida de masa ósea (tratamiento con corticoides). Una vez establecida la eficacia del tratamiento se alargarán los intervalos. Es importante saber que la eficacia del tratamiento no viene dada exclusivamente por la mejoría de la DMO, sino que se ha visto que la eficacia antifractura puede ser independiente de la mejoría de la DMO, lo que está en concordancia con el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad, en el cual no solo participa la cantidad de hueso, es decir, lo que mide la DXA, sino también la calidad ósea, que escapa a la densitometría.

Indicaciones de la DXA

Las últimas recomendaciones de la *Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica (ISCD)* son²⁴⁰

- ⊗ Mujeres de 65 años o mayores.
- ⊗ Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo.
- ⊗ Hombres de 70 años o mayores.
- ⊗ Adultos con fracturas por fragilidad.
- ⊗ Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdidas óseas.
- ⊗ Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdidas óseas.
- ⊗ Cualquier persona en la que se considere establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
- ⊗ Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis para monitorizar su efecto.

c) Ultrasonografía cuantitativa²⁴¹⁻²⁴⁵

La ultrasonografía cuantitativa (QUS), surge por la necesidad de disponer de un método económico, de fácil uso, de pequeñas dimensiones y transportable como contraposición de la DXA.

No mide DMO, los parámetros de medición: velocidad de transmisión, SOS; atenuación de la amplitud de onda, BUA; índice de calidad, QUI o Stiffness, reflejan las características estructurales del hueso y la influencia de las mismas en la transmisión de la onda ultrasónica.

Los parámetros estudiados son:

SOS (Speed Of Sound): se define como la velocidad del sonido a través del tobillo.

Se determina midiendo el grosor del tobillo y el tiempo de retraso entre la

transmisión inicial de las ondas sónicas desde el primer transductor y su recepción por el otro transductor. El tiempo que tarda el ultrasonido a través del tobillo es la resta del tiempo con el tobillo interpuesto entre los dos transductores menos el resultante de hacer la prueba sin el tobillo interpuesto. Se mide en metros/segundo.

BUA (Broadband Ultrasound Attenuation): Durante las primeras exploraciones con ultrasonidos se observó que el hueso atenúa las ondas sónicas de alta frecuencia mucho más que aquellas de frecuencia baja. Se observó una relación lineal para la atenuación (en decibelios), de las ondas ultrasónicas en el rango de frecuencia de 0,2 a 0,6 MHz. El valor del BUA se mide decibelios/megahertzios y es el corte de la regresión lineal de la atenuación ultrasónica versus la frecuencia en este rango.

QUI (Quantitative Ultrasound Index): Para optimizar la información cuantitativa obtenida del BUA y SOS, se combinan linealmente ambos valores en un parámetro simple (QUI, también llamado Stiffness en la literatura). Comparado con el BUA y el SOS por sí solos, QUI se relaciona de una manera más fuerte con la masa ósea del tobillo obtenida por DXA, además de disminuir errores de precisión. Nos permite por tanto medir la densidad mineral ósea estimada para tobillo en g/cm^2 .

Aunque existe una cierta correlación entre la QUS y la DXA, no podemos aplicar los criterios de la OMS para la DXA a la QUS, dado que son medidas de distintos aspectos del hueso, que se comporta de distinta forma ante medios físicos distintos (rayos X y ultrasonidos)²⁴¹.

El hecho de que no sea comparable a la DXA, no invalida a la QUS como método de valoración de la osteoporosis. Esta técnica ha demostrado capacidad para predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas²⁴²⁻²⁴⁶ y puesto que los parámetros QUS no miden cantidad ósea (DMO), es de suponer que si predice el riesgo de fractura, está valorando otros aspectos determinantes de la resistencia ósea que

están relacionados con la calidad ósea. *Gonnelli et al*²⁴⁵ y *Stewart et al*²⁴⁷ han demostrado que la capacidad de la QUS para identificar las fracturas osteoporóticas es independiente de la DXA.

Sin embargo su reproductibilidad es más baja de lo deseable, lo que impide otras aplicaciones de interés como el seguimiento, tanto del riesgo como del tratamiento. Además, al explorar solo sectores periféricos (falange, calcáneo o tibia) y la peculiaridad de sus mediciones, sin una interpretación consensuada, hacen que el uso actual de esta técnica se limite a cribados poblacionales para posterior densitometría.

d) Radiología convencional

Es el método más específico para el diagnóstico de fractura osteoporótica²⁸⁰, tiene escasa validez para el diagnóstico de osteoporosis antes de que ocurra la fractura, ya que los signos de osteopenia: aumento de la radiolucidez, resalte de platillos vertebrales y pérdida de la trabeculación horizontal del cuerpo vertebral, aparecen cuando existe una gran pérdida de masa ósea (al menos un 30 %) y además son signos de interpretación subjetiva dependientes de las circunstancias técnicas en que se realice la radiografía (voltaje, dureza del haz, distancia foco-placa), lo que dificulta su reproductibilidad.

e) Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo son componentes de la matriz ósea o enzimas que son liberados de las células o de la matriz durante el proceso de remodelado y por tanto, reflejan la dinámica del mismo. Por ello son herramientas muy útiles para el estudio de la enfermedad ósea metabólica. Clásicamente se han dividido en marcadores de formación y de resorción²⁴⁸.

i. Marcadores de formación

Fosfatasa alcalina específica del hueso (FAO). Se determina en suero, mediante inmunoensayo con anticuerpos monoclonales. Presenta una importante variabilidad interindividual, pero con variabilidad intraindividual baja y no es influida por la dieta. Es una de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, que se diferencia por su composición en carbohidratos. Aproximadamente, los niveles circulantes de fosfatasa alcalina total proceden en un 50% del hueso y el otro 50% tiene un origen hepático²⁴⁸.

Osteocalcina. Es una proteína sintetizada por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos y se determina por inmunoensayo. Se considera un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica, si bien en parte puede derivar de la resorción ósea. Sus niveles siguen un ritmo circadiano, con los valores más elevados por la mañana y no se influyen por la dieta²⁴⁹.

Propéptidos del procolágeno, amino y carboxiterminales, del colágeno tipo 1 (PINP y PICP). Son fragmentos procedentes de la ruptura del colágeno tipo 1 recién formado por endoproteinasas. Se considera que reflejan la fase colágena de la formación ósea, si bien también pueden proceder de otros tejidos (piel, tendones, cartílago, válvulas cardíacas, grandes vasos, etc.). Siguen un ritmo circadiano y no están influidos por la dieta. Se determinan en suero, mediante inmunoensayo.

ii. Marcadores de resorción ósea

Hidroxirolina. Es un aminoácido presente en todos los tipos de colágeno, liberado tras su ruptura enzimática, excretándose aproximadamente el 10% por la orina. Su falta de especificidad, la necesidad de determinarlo en orina de 24 horas y la fuerte influencia del colágeno ingerido en las 24 horas previas han llevado a reemplazar su determinación por la de otros marcadores más específicos.

Puentes de piridinolina (Pyr) y desoxipiridinolina (D-Pyr). Estos puentes son lugares de unión entre las moléculas de colágeno tipo 1. Cuando el colágeno se metaboliza pueden liberarse puentes de piridinolina o desoxipiridinolina (libres o asociados a péptidos), o bien formando parte de los telopéptidos aminoterminal (NTX) o carboxiterminal (CTX) del colágeno. Los puentes de piridinolina son abundantes en varios tejidos, considerándose marcadores más específicos del recambio óseo los puentes de desoxipiridinolina. Pueden medirse por inmunoensayo directo, no se influyen con la dieta y no son metabolizados. El NTX contiene mayor número de piridinolina y tiene gran sensibilidad y valor predictivo. Las primeras determinaciones de CTX reconocían un fragmento (ICTP), que fue pronto abandonado por su escasa sensibilidad y especificidad. Actualmente se determina un octapéptido de la cadena alfa-1 que dependiendo de la beta isomerización o no de aspártico, se denomina β o α crosslaps. Se consideran muy útiles las determinaciones de NTX y β crosslaps.

Los puentes de telopéptidos hacen referencia a los productos de degradación del colágeno, con puentes procedentes bien de la región aminoterminal, o bien carboxiterminales. Pueden determinarse tanto en sangre como en orina, si bien los niveles de fragmentos carboxiterminales pueden estar muy influidos por la ingesta, por lo que deben determinarse siempre en ayunas.

Fosfatasa ácida tartrato-resistente. Es sintetizada y secretada por los osteoclastos durante la resorción activa del hueso. Puede determinarse mediante inmunoensayo en plasma y sus niveles no son influidos por la dieta. Adolece de falta de especificidad y tiene gran inestabilidad en muestras congeladas.

Sialoproteína ósea. Es una fosfoproteína no colágena muy abundante en el hueso. Es sintetizada tanto por osteoblastos como por algunos osteoclastos, si bien

recientemente, gracias a la posibilidad de utilizar un inmunoensayo específico, se ha demostrado que refleja procesos asociados con la resorción ósea.

Los marcadores de remodelado óseo son predictores independientes del riesgo de fractura en población no tratada. Además, son capaces de predecir la respuesta antifracturaria tras distintos tratamientos mejor que los cambios en la densidad mineral ósea. Por lo tanto, la determinación de marcadores del recambio óseo puede ser útil para:

- ⊗ Valorar el riesgo de fracturas en pacientes ancianos.
- ⊗ Valorar la respuesta terapéutica a los agentes antirreabsortivos, tales como los estrógenos y bifosfonatos.
- ⊗ Identificar a los pacientes con un elevado recambio óseo (para predecir una rápida pérdida ósea).

iii. Variabilidad de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo

El origen de la variabilidad puede ser preanalítica (intraindividual), debida a las variaciones diarias del remodelado (hasta un 20% de CV en una semana). También existe la variación interindividual, (sexo-edad, y finalmente la variación debida a la forma de obtención de las muestras y a la propia técnica de determinación. Se han propuesto modelos matemáticos para mejorar la precisión^{250,251}. En la práctica se puede considerar que el cambio entre dos valores consecutivos del marcador en el mismo individuo refleja un cambio real y significativo en la actividad de la enfermedad. Un método propuesto para mejorar esta variabilidad es la determinación de dos valores basales, de los que se toma el valor promedio.

Por consiguiente, con una determinación puntual de los marcadores no se puede clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea ni establecer el diagnóstico de osteoporosis.

Teóricamente todos los marcadores podrían ser útiles para el seguimiento de la enfermedad, pero se considera que los más aconsejables para la monitorización del tratamiento son:

Marcadores de resorción: NTX o CTX en orina y CTX sérico para monitorizar el tratamiento con bisfosfonatos y los mismos marcadores o también la D-Pyr libre en orina, para monitorizar el tratamiento hormonal.

Marcadores de formación: la FAO, la osteocalcina²⁵² y el PINP.

INTRODUCCIÓN. UROLITIASIS Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO

III. UROLITIASIS Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO

1. Introducción

La enfermedad litiásica urinaria es una enfermedad multisistema, de hecho la complicación extrarenal más frecuente en pacientes litiásicos es la pérdida ósea en columna lumbar²⁵³. En el primer estudio²⁵⁴ realizado acerca de la relación entre litiasis y densidad mineral ósea, se objetivó una disminución de la misma en pacientes litiásicos.

Como se ha visto hasta ahora, la patogénesis de la disminución de la masa ósea se basa en la interacción de diversos factores, como son: edad, hipogonadismo, inadecuada ingesta de calcio, predisposición genética, y drogas como esteroides. Diversos estudios han mostrado que casi el 90% de los pacientes litiásicos tienen algún desorden metabólico^{255,256}, que podría influir en el metabolismo óseo y provocar pérdida de masa ósea y osteoporosis. Debido a esto cobra importancia la evaluación del contenido mineral óseo en pacientes litiásicos. Varios autores^{254,257,258} han mostrado alteración del contenido mineral óseo, con reducción de la masa ósea en pacientes litiásicos, lo que es particularmente evidente en litiasis hipercalciúricas. Concluyen estos trabajos que el balance negativo de calcio, producido por la hipercalciuria y la restricción del calcio de la dieta, podría influir sobre la masa ósea. Sin embargo *Jaeger*²⁵⁹ y más recientemente *Tugcu*²⁶⁰, muestran que la reducción de masa ósea en pacientes litiásicos, en relación a controles sanos, sucede también en normocalciúricos. Esto expresa el hecho de que la densidad ósea se relaciona con el sodio urinario, el pH y ácido úrico, lo que indica que la osteopenia se asocia no solo con el metabolismo del calcio sino también con factores de funcionamiento renal²⁵⁹.

2. Teorías acerca de la patogénesis

Diversos factores contribuyen a la patogénesis de la osteopenia en el pacientes litíásico. Un papel predominante se le ha otorgado a la dieta pobre en calcio que todavía se prescribe para la litiasis urinaria. Asimismo, la acidosis metabólica y la hiperuricosuria, presente en aquellos pacientes litíásicos que ingieren una dieta rica en proteínas animales. Por otra parte hay autores que otorgan un papel patogénico a las citoquinas, prostaglandinas y polimorfismos en el gen de la vitamina D²⁶¹. El nivel socioeconómico bajo, también se ha relacionado con este problema. En pacientes normocalciúricos, la explicación no es tan clara.

a) Dieta pobre en calcio

Las dietas pobres en calcio, recomendadas frecuentemente para pacientes litíásicos, pueden contribuir a la pérdida de masa ósea en estos pacientes. La reducción de la ingesta de calcio aumenta la excreción de oxalato y genera una supersaturación de la orina en sales de oxalato, lo que contribuye a aumentar el riesgo litógeno²⁶¹. Un estudio realizado con 45000 pacientes varones mostró que una adecuada ingesta de calcio se relacionaba con menor riesgo litíásico. Estos autores argumentan la hipótesis de que una elevada ingesta de calcio, reduce la absorción de oxalato, dado que se une con este en el intestino y por tanto disminuye también la eliminación de oxalato urinario²⁶². Además, las dieta pobres en calcio inducen un balance negativo de este ión, contribuyendo a la pérdida de hueso, algo que sucede con particular evidencia en pacientes hipercalcémicos^{263,264}.

b) Hiperuricosuria:

La hiperuricosuria, que como sabemos, promueve la litiasis oxálica, también se correlaciona con baja densidad mineral ósea^{257,259,265}. Esto suele ser debido a la

ingesta elevada de proteínas animales. *Cvijeti y cols.* confirman la correlación entre la pérdida ósea en cuello de fémur y el ácido úrico urinario²⁶⁶.

c) Acidosis metabólica:

La dieta rica en proteínas animales también favorece el turn-over óseo, debido a que la acidosis metabólica crónica, produce una liberación del calcio óseo para tamponar la sobrecarga de ácido^{267,268}. Además, la acidosis metabólica reduce la absorción intestinal de calcio y su absorción tubular, a través de un efecto directo, así como a través de la formación de complejos entre el sulfato y el calcio. Estos dos mecanismos aumentan la carga de calcio filtrado e instauran hipercalcemia^{263, 267,279}. *Bataille*²⁶⁴ ha demostrado que los pacientes litiasicos con hipercalcemia idiopática muestran elevada susceptibilidad a la sobrecarga de proteínas y ácido. Por tanto, la reducción de masa ósea en pacientes litiasicos se puede atribuir a hipersensibilidad hacia una dieta rica en proteínas^{259,269}.

d) Citoquinas, prostaglandinas y receptor de Vitamina D

Diversos estudios han mostrado el papel de las interleukinas y las prostaglandinas en la resorción ósea y la litiasis. La Interleukina 1 induce la resorción ósea, no sólo a través de la activación de osteoclastos²⁷⁰, sino también a través de mecanismos prostaglandin dependientes²⁷¹. Además las prostaglandinas estimulan la síntesis del calcitriol²⁷². Por otra parte, la producción de citoquinas no aumenta en células cultivadas de pacientes normocalciúricos y sujetos sanos²⁷³. *Bataille*²⁶⁵ en su estudio, sugieren que, unido a la reducción de la densidad mineral ósea, se observa incremento de la absorción intestinal del calcio, lo que ejerce un factor protector sobre la masa ósea. Este autor ha observado una correlación positiva entre el calcitriol plasmático y la densidad mineral ósea.

En la patogénesis de la hipercalciuria idiopática se identifican asimismo determinantes genéticos. El incremento de receptores intestinales de vitamina D ha sido descrito en ratas hipercalciúricas²⁷⁴. Por otra parte, parece que la densidad mineral ósea puede ser determinada por una sustitución alélica en el gen del receptor de vitamina D²⁷⁵.

e) Nivel socioeconómico

En un estudio de pacientes con litiasis urianria²⁷⁶, se reportaron ratios de bajo nivel educacional, elevada ingesta proteica y elevada ingesta de sal en porcentajes de 58.4, 32.9 y 77.6%. En otro estudio se relacionó directamente el nivel educacional y la densidad mineral ósea²⁷⁷. Si bien esta asociación permanece en parte sin explicación, es verdad que puede ser atribuída a baja ingesta de calcio debido a bajo nivel económico. El sedentarismo y el nivel socioeconómico bajo en pacientes litiásicos puede causar también esta baja densidad mineral²⁷⁶.

g) Pacientes normocalciúricos

En estos pacientes y en ausencia de alteraciones metabólicas asociadas a excesivo aporte de proteínas animales, la pérdida de masa ósea semeja de etiología menos clara. Puede haber otros factores envueltos en su patogénesis como bajo calcio y elevada sal en la dieta²⁵⁹. Los pacientes litiásicos parecen tener una elevada susceptibilidad a las dietas con escaso calcio, lo que puede ser debido a una ingesta elevada de proteínas o a alteraciones inmunológicas²⁷¹. *Asplin* ha demostrado que los pacientes litiásicos consumen menos calcio que los no litiásicos²⁷⁸. Aquellos que disminuyan el aporte cálcico en la dieta estarían contribuyendo a la demineralización ósea.

3. Implicaciones

a) Dieta

Durante generaciones el médico ha recomendado a los pacientes con patología litiásica, la reducción del consumo de calcio, en la creencia de que era este el causante del problema. A la vista de lo expuesto anteriormente, con amplia base bibliográfica, podemos concluir que tanto en pacientes con hipercalciuria como en normocalciúricos, las dietas pobres en calcio no sólo van a aumentar el riesgo litógeno, sino que lógicamente pondrán al individuo en una situación de riesgo de osteoporosis²⁶⁻²⁶⁴. Por lo tanto las recomendaciones deben ser no dejar de ingerir alimentos ricos en calcio e incluso ingerirlos en mayor cantidad.

En relación al contenido proteico de la dieta, y según lo expuesto, las dietas ricas en proteínas animales aumentan el riesgo litiásico así como el turn-over óseo. Esto se produce debido a la uricosuria y a la acidosis metabólica crónica^{257,260,265,267,268}. Por ello, la restricción proteica estaría indicada en pacientes litiásicos para evitar no sólo la enfermedad urológica sino también la pérdida de masa ósea.

En algunos trabajos se habla de la prevención de la pérdida de masa ósea vertebral tras tratamiento con citrato potásico en pacientes con litiasis cálcica¹²⁴.

b) Prevención y diagnóstico precoz de osteoporosis en pacientes litiásicos

Si revisamos exhaustivamente la literatura acerca de la relación entre la litiasis y la pérdida de densidad mineral ósea, nos percataremos de la importancia de una cuestión que el urólogo no se plantea hoy en día en su práctica clínica, esto es, pensar que muchos de sus pacientes litiásicos sufren un deterioro de su densidad

mineral ósea, por lo que debe ser diagnosticado y tratado de forma precoz antes de que ocurra la osteoporosis o la fractura^{260,267}.

c) Información al paciente litiásico acerca de la densidad ósea

Relacionado con el apartado anterior, nos damos cuenta de que el paciente litiásico debe ser informado acerca de la relación de las dos entidades (litiasis y pérdida ósea), sobre todo a la luz de determinados estudios que hablan de que hasta el 90% de los pacientes litiásicos tienen alteraciones metabólicas que pueden resultar en la pérdida ósea y en osteoporosis^{255,256,266}.

OBJETIVOS

1. Estudiar desde el punto de vista descriptivo, atendiendo a parámetros clínicos de litiasis urinaria, una muestra poblacional de nuestros pacientes.
2. Comparar esta muestra poblacional con controles sanos no litíasicos, en lo referente a parámetros antropométricos, estilos de vida y hábitos dietéticos, intentando establecer diferencias entre ambas.
3. Estudiar las posibles diferencias en analítica sanguínea general, en el denominado perfil analítico de osteoporosis, analítica de orina de 24 horas, sobre todo en los parámetros relacionados con la litiasis y osteoporosis.
4. Estudiar las posibles diferencias en la prevalencia de fracturas vertebrales y en la densidad mineral ósea determinada tanto por densitometría como por ultrasonidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación plantea la realización de un estudio prospectivo con las siguientes características:

- ε Tipo de estudio: casos y controles.
- ε Sexo y raza: hombres y mujeres, de raza caucásica.
- ε Edad: rango de edad entre 30 y 70 años.
- ε Ambito del estudio: Área Sanitaria Sur de la isla de Gran Canaria.
- ε Número y definición de casos: 104 pacientes elegidos al azar entre los enfermos litiasicos del Servicio de Urología del Hospital Insular de G.C. y sin criterios de exclusión.
- ε Número y definición de controles: 101 individuos sin enfermedad litiasica y sin criterios de exclusión, aportados por cada caso intentando emparejarlos por sexo y edad. Una parte de dichos controles, se obtuvieron del personal sanitario del centro, que voluntariamente decidió participar en el estudio.

En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes; las numéricas en medias y desviaciones típicas. Las proporciones se compararon mediante el test de independencia Ji-cuadrado y las medias mediante el test de t-Student para muestras independientes. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente $p < 0.05$. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS (versión 17.0).

Por medio de un cuestionario y para hacer ambas muestras lo más homogéneas posible, se excluyen los factores de riesgo de osteoporosis en ambos grupos, lo que nos lleva a establecer en primer lugar los criterios de exclusión.

I. Criterios de exclusión

Generales:

- ε Diagnóstico previo o tratamiento previo de osteoporosis; antecedentes de fracturas osteoporóticas; haber sufrido caídas en el último año; estar incapacitado para levantarse solo de una silla.
- ε Recibir cualquier fármaco, oral o inhalado, con influencia en el metabolismo óseo: calcio, esteroides, tiazidas, anticomiciales, hormonas tiroideas, inmunosupresores, anticoagulantes, o bloqueos hormonales.
- ε Padecer enfermedades conocidas por el paciente con influencia en el metabolismo óseo: hipogonadismo en el varón, hiperparatiroidismo primario, conectivopatías, malabsorción intestinal o hipertiroidismo.

Mujeres: Presencia de amenorrea de cualquier causa, excluyendo la menopausia fisiológica, durante más de 6 meses; haber sido operada de anexectomía bilateral.

II. Información y documentos a cumplimentar

1. Consentimiento informado

Todos los participantes han recibido correcta y clara información sobre el método y los objetivos del estudio, así como las pruebas a las que van a ser sometidos durante el mismo, firmando de forma voluntaria un consentimiento informado y conociendo su derecho a negarse a realizar las pruebas que no deseen. Estos individuos serían estudiados pero no incluidos en este trabajo.

2. Datos antropométricos

Se recogen datos relativos a: sexo, edad, estatura y envergadura en centímetros, peso en kilogramos, además del nombre y apellidos.

3. Cuestionario

a) General:

Se cuestiona sobre la existencia de dolor habitual de espalda y necesidad de analgesia: ausencia, diaria u ocasional.

Se estudia el consumo de tabaco, alcohol, o café, como importantes condicionantes dietéticos de osteoporosis. Estableciendo: si bebe o si fue ex-bebedor; si fuma o si es ex-fumador y el volumen de consumo diario de ambas sustancias (cigarrillos/día y gramos/día) y el tiempo en años. Para el café se estudia su consumo en número de tazas/día y el tiempo en años.

El consumo de hipnóticos o tranquilizantes durante más de 6 meses, dado su frecuente uso actualmente y su relación con la osteoporosis se registra asimismo, registrando cantidad diaria.

Una de los ítems más importantes del cuestionario es el que hace referencia a la ingesta de lácteos en la dieta. Se estudia raciones/día y miligramos equivalentes de calcio/día. Las equivalencias son:

1 ración=1 vaso de leche=1 yogur=1 porción de queso=200 miligramos de calcio.

Por último, se indaga sobre la existencia de antecedentes de fracturas osteoporóticas en familiares de primer grado.

b) Mujeres:

Dentro del cuestionario existen algunos ítems con importante relación con el desarrollo de osteoporosis, que solo pueden ser contestados por mujeres. Son:

- ε Edad de la menarquia y de la menopausia, sabemos que a mayor tiempo de menstruación, mayor efecto protector contra la osteoporosis.

- ε La regularidad de las menstruaciones.
- ε Por último, los meses acumulados de lactancia materna a los hijos.

c) Datos sobre litiasis (casos):

En lo que se refiere a los casos, además del cuestionario general recogemos datos sobre su patología litiásica, para establecer en la medida de lo posible la severidad de la misma si bien lo hacemos con el exclusivo afán descriptivo, no analítico, de la muestra de casos.

Estudiamos en primer lugar si la litiasis ha sido o no sintomática. En caso afirmativo:

- ε Clínica: dolor, hematuria, disuria o disconfort o combinaciones de varios.
- ε Frecuencia: Se indaga asimismo sobre si fue el primer episodio o si es recurrente.
- ε El tamaño de las litiasis: medido con el programa informático que nos permite analizar las radiografías en el ordenador (Software Centricity de General Electric).
- ε La localización: uréter, riñón o ambos.

Seguidamente, estudiamos el tratamiento efectuado:

- ε Si fue necesario tratamiento activo o no y en caso afirmativo cuál: litotricia; ureterorenoscopia o ambos.
- ε El número total de sesiones, hasta el momento del estudio, dado que algunos pacientes continúan siendo tratados.
- ε La necesidad o no de derivación urinaria: NPC, doble J, ambas.

- ε Si precisó o no de ingreso hospitalario en nuestro Servicio y el número de días.
- ε La existencia o no de cuadro séptico, son los otros ítems estudiados.

III. Laboratorio

El estudio de muestras de sangre se realizó gracias a la colaboración y participación del laboratorio del departamento de Bioquímica de Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

1. Hemograma

Se utilizó el dispositivo *Coulter LH 750 Analyzer*, para el estudio de parámetros sanguíneos tales como:

- hematíes ($10^6/\mu\text{L}$), hemoglobina (g/dL), leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$) y plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$).

2. Bioquímica sanguínea

El dispositivo *Olympus AU 2700*, se empleó para el estudio de:

- magnesio, glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, calcio y fósforo (mg/dL), sodio y potasio (mM/L), proteínas totales (g/dL) ALT/GPT, AST/GOT, GGT y fosfatasa alcalina U/L, PTH (pg/mL) y vitamina D ng/mL.

3. Perfiles de metabolismo óseo

Se estudiaron como factores de formación ósea:

- La osteocalcina (ng/mL) y la fosfatasa alcalina total

Como factores de resorción:

- La fosfatasa ácida tartrato resistente (U/L) y los β -crosslaps (ng/mL).

Para este fin se empleó el dispositivo *Beckman-Coulter Unicel DXL-800 Immunoassay system*.

4. Orina de 24 horas

Se entregaron a los participantes los recipientes adecuados con capacidad de 2 litros, para esta determinación. Se estudió la voluria en cm^3 y el calcio, fósforo, ácido úrico, oxalato, creatinina, magnesio (mg/dL), mediante el dispositivo *Ichem Velocity*.

5. Citrato en orina de 24 horas

Se estudió de forma separada, con un método enzimático utilizando el kit *Enzytec* de la empresa *Scil Diagnostics*. La lectura espectrofotométrica se realizó con el espectrofotómetro *Shimadzo UV-1700 Pharm Spec*, (unidades de mg/dL).

6. Sedimento urinario

Se utilizó el dispositivo de microscopía directa *IQ 200 Elite* para el estudio del sedimento en fresco con microscopía en busca de leucocitos o hematíes en la orina.

7. Cultivo de orina

Se establece la negatividad o positividad del cultivo de orina como parámetro de importancia a la hora de estudiar un paciente litiásico. Se realizó tanto en los casos como en los controles.

8. Análisis del cálculo

Con el aparato *Urinary Calculi Analysis (Diagnostics Systems GmbH)*. Como es lógico se realiza esta prueba únicamente en los pacientes litiásicos. Se realizó un

estudio de composición del cálculo en los casos en los que se ha podido recoger. Aunque el análisis del cálculo no fue realizado en algunos paciente, bien por eliminación o por falta del mismo. Aquellos pacientes en los que se sospecha de litiasis de ácido úrico o infectivas, bien en estudios radiológicos y/o de laboratorio, fueron excluidos del estudio.

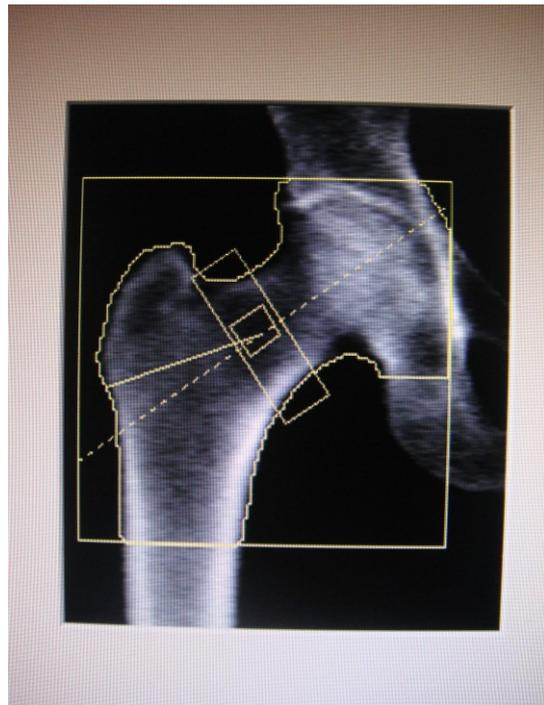
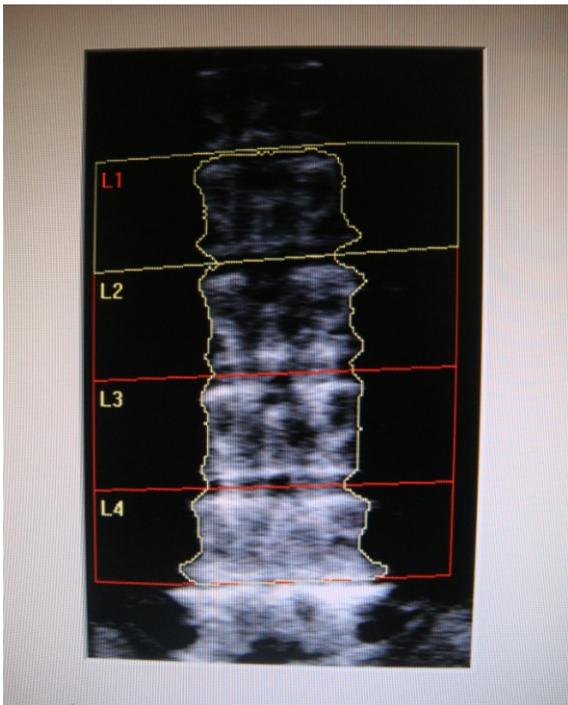
9. Densitometría ósea

Se empleó el densitómetro modelo *Discovery QDR Series de Hologic (Hologic, Inc, 35 Crosby Drive, Bedford, MA 01730)*, para el estudio de la densidad ósea en columna lumbar L2-L4, en cuello femoral y el total de cadera, obteneniéndose las imágenes mostradas a continuación, en unidades de gramos/cm².

Para el estudio se toma la densidad ósea del cuello femoral y total de cadera, así como la lumbar L2-L4. Para el diagnóstico, de osteoporosis se mide el T-Score L2-L4 y en cuello de fémur.

Densitómetro modelo Discovery QDR Series de Hologic (Hologic, Inc, 35 Crosby Drive, Bedford, MA 01730).





Imágenes de estudio densitométrico lumbar y de cadera

10. RX

Realizamos radiografía de columna dorsal y lumbar, ambas en proyección lateral, para estudiar fractura vertebral. Establecemos que existe fractura cuando la disminución de altura de la vértebra o área de acñamiento, es superior al 30% de la altura total en la parte sana o en vértebras sanas contiguas²⁷⁹. Utilizamos la ayuda del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y el equipo *General Electric Definium 8000*.

11. Ultrasonidos

Se utiliza el ecógrafo modelo *Sahara de Hologic (Hologic, Inc, 590 Lincoln St., Waltham, MA 02154)* para el estudio de:

- ∅ El índice de calidad, QUI o Stiffness.

⊗ La velocidad de transmisión, SOS, en metros/segundo

⊗ La atenuación de la amplitud de onda, BUA, en decibelios/megahertzios

En este modelo los rangos para los diferentes valores en una población típica son:

- QUI: 0-150
- SOS: 1450-1700 m/sg
- BUA: 30-130 dB/MHz

Lógicamente los valores son superiores en pacientes jóvenes y sanos, en contraposición a pacientes añosos u osteoporóticos.

**Ecógrafo modelo Sahara de Hologic (Hologic, Inc, 590 Lincoln St.,
Waltham, MA 02154).**



IV. Orden de cumplimentación del estudio y recogida de datos

1. Explicación comprensible y detallada del estudio a los pacientes casos y controles, aceptación por parte de los mismos para participar.
2. Entrega, lectura, resolución de dudas y firma del “Consentimiento Informado”. Anexo I
3. Cumplimentar las preguntas del cuestionario. Dicho cuestionario lo rellena el investigador con la información proporcionada por el caso o el control.
4. Toma de las medidas antropométricas: medición de altura, envergadura y peso. Anexo II.
5. Se informa al caso o al control de las pautas a seguir para la analítica de orina de 24 horas y la analítica de sangre, se le hace entrega al paciente peticiones de analíticas a realizar en el laboratorio del Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
6. Se cursa la petición al Servicio de Radiología de Perfil de Osteoporosis: Radiografía de columna dorsal y lumbar lateral.
7. Se realiza la petición a la Unidad de Metabolismo Óseo de DXA y Ultrasonidos.
8. Los resultados de la entrevista de datos antropométricos, analíticos radiológicos y densitométricos se reflejan en la hoja de recogida de datos. Anexo II.

Anexo I. Consentimiento informado.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO ABHI-1: RELACIÓN ENTRE LITIASIS Y OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DEL AREA SUR DE GRAN CANARIA.

Introducción

La litiasis urinaria (cálculos en cualquier tramo del aparato urinario desde riñones hasta vejiga), es una enfermedad de elevada prevalencia en la sociedad occidental relacionada con múltiples factores genéticos, dietéticos, metabólicos y ambientales. En la isla de Gran Canaria, y en concreto en el Área Sur dependiente del Complejo Hospitalario Universitario Insular, observamos una elevada incidencia de esta patología, cuyo abanico de posibles comportamientos clínicos abarca desde casos asintomáticos hasta la obstrucción del riñón con insuficiencia del mismo y en casos extremos sepsis (infección generalizada del organismo).

Una de las complicaciones asociadas a la litiasis que recogida en diferentes estudios internacionales es la relación con la **osteoporosis** (pérdida de masa ósea) debido en ocasiones a la pérdida excesiva de calcio por la orina, y a alteraciones hormonales y del medio interno que desemboca en el aumento del riesgo de fracturas en el futuro, con la morbimortalidad que ello asocia.

Objetivo del estudio

En este estudio pretendemos comparar pacientes con enfermedad litiásica (**casos**), con personas del mismo sexo y edad sin litiasis (**controles**), para establecer la relación entre la presencia de cálculos urinarios y la aparición de osteoporosis con lo que podremos actuar de forma precoz sobre ambas enfermedades evitando complicaciones futuras.

Dinámica del procedimiento:

1. Consulta con historia clínica y exploración física en la cual se comprobará que cumple criterios de estudio. (Hospital Insular).
2. Analítica de sangre y orina. Para estudio de litiasis y osteoporosis. (Hospital Insular)
3. Radiografía de columna dorsolumbar para descartar fracturas vertebrales silentes. (Hospital Insular).
4. Densitometría ósea (DXA y Ultrasonidos), para valorar su densidad mineral ósea y descartar osteoporosis. (Facultad de Medicina trasera del Hospital Insular).
5. En los casos con litiasis se pedirá, si es posible, que traigan para analizar alguno de los cálculos expulsados, lo que nos permitirá conocer la composición del mismo.

Se intentará que vengan al hospital como máximo dos veces, para su comodidad.

Los datos obtenidos en este estudio serán publicados en revistas y publicaciones médicas de prestigio salvaguardando en todo momento el anonimato de las personas estudiadas.

Por último, es importante que los pacientes con patología litiásica (**casos**) comprendan que este estudio es independiente del tratamiento de su problema médico, que seguirá los cauces habituales marcados por el Servicio de Urología, sin que la participación en este trabajo interfiera en un correcto tratamiento y manejo del problema principal.

Yo (nombre y apellidos):

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es **voluntaria**.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

2º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

-Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

-Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha

Fecha

Ingesta de lácteos en dieta raciones/día mg/día (1 ración = 1 vaso de leche =1 yogur= 1 porción de queso =200 mg de calcio)

Medicación con influencia en el hueso: (que reciba o haya recibido durante más de 6 meses, oral o inhalada)

Esteroides: 1 Si 2 No Tiazidas: 1 Si 2 No Antiepilépticos: 1Si 2No
Hormonas tiroideas: 1 Sí 2 No Inmunosupresores: 1Sí 2No
Anticoagulantes: 1 Si 2 No Bloqueo hormonal femenino: 1 Si 2 No
Bloqueo hormonal masculino: 1 Si 2 No

Enfermedades con influencia en el hueso:

Hipogonadismo en varón: 1 Si 2 No Hiperparatiroidismo 1º: 1 Si 2 No
Conectivopatías: 1 Si 2 No Malabsorción intestinal: 1 Si 2 No
Hipertiroidismo: 1 Si 2 No
Antecedentes en familiares de 1er grado de fracturas osteoporóticas: 1 Si 2 No

2. Datos de Urolitiasis (casos)

1 Asintomática 2. Sintomática 1 Dolor 2 Hematuria 3 Disuria, disconfort
1er episodio: 1 Si 2 No Recurrente: 1 Si 2 No Tamaño: cm
Localización: 1 Riñón 1 Unilat 2 bilat 1 Calices 2 pelvis
2 Uréter 1 Unilat 2 Bilat 3 Ambos
Preciso tratamiento activo: 1 No 2 Si 1 LEOC 2 Ureteroscopia
3 Ambos Nº Sesiones total:
Precisó derivación: 1 Si 2 No 1 NPC 2 Doble J 3 Ambas
Precisó Ingreso: 1 Si 2 No. Nº días: Cuadro Séptico: 1 Si 2 No
Composición del cálculo: 1 Oxalatoca 2 Fosfatoca 3 1y2 4 Urato

5 Estruvita 6 Cistina

Pruebas de laboratorio

Bioquímica: Mg:

Hemograma: Hematíes: Hgb: Leucocitos: Plaquetas:

Perfil osteoporosis: Glucosa: Creatinina: Urea: Na: K:

Ca: P: Prot totales: Urico: ALT/GPT: AST/GOT:

GGT: Colesterol: Triglicéridos: HDL-colesterol: FA: FATR

B-crosslaps: PTH intacta: Osteocalcina: Vit D:

Orina de 24 horas: Voluria: cc Ca: mg/dl P: Mg/dl Urico: Mg/dl

Oxalato: Mg/dl Citrato: Mg/dl Creatinina: Mg/dl Mg: Mg/dl

Sedimento: hematíes: 1 Si 2 No Leucocitos: 1 Si 2 No

Cultivo de orina: 1. Si 2 No. Resultado: 1 Positivo 2 Negativo 3 Contaminado

Rayos X

Rx lateral dorso-lumbar realizada: 1 Si 2 No Fractura vertebral: 1 Si 2 No

Nº de vértebras afectas: Localización: 1 Lumbar 2 Dorsal 3 Ambas

Medida de masa ósea.

DXA 1. Columna lumbar L2-L4: DMO gr/cm²

2. Cuello femoral DMO gr/cm² Total de cadera: gr/cm²

Ultrasonidos

QUI/stiffness: SOS m/seg: BUA dB/Mhz: BMD gr/cm²:

Antecedentes de fracturas en el paciente: 1. Si 2. No

En caso de fractura: 1. Colles 2. Cadera 3 Vértebra 4. Húmero 5. Otra

RESULTADOS

En la presente investigación, de los 104 casos 57 son hombres y 47 mujeres y de los 101 controles, 61 son hombres y 40 son mujeres.

En primer lugar se estudia la muestra de casos con un enfoque puramente descriptivo.

I. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS CASOS

En los casos, pacientes litiásicos, la litiasis fue sintomática en el 99% de ellos (n:103), siendo el síntoma más frecuente el dolor en el 92,2% de los casos, seguido de la hematuria, 44,7%, y de la disuria, un 22,7%. La combinación más frecuente de síntomas fue el dolor y la hematuria (53,4%).

En el 44,2 de los pacientes (n:46) era el primer episodio. Fue una litiasis recurrente, entendida como recurrencia de clínica en el primer año, aunque en otra localización en el 49% de los casos (n:51).

En el 33% de casos, el tamaño medio de la litiasis fué de 1cm y en el 20,2 %, de 3cm. Mayores de este tamaño solo fue el 10,6% de casos (n:11).

En lo referente a la localización de la litiasis el 37,5% fue en riñón, 31,7% en uréter y 30,8% en ambos.

En cuanto al tratamiento, 93 pacientes (89,4%) requirieron tratamiento activo para la eliminación de la litiasis, siendo el más utilizado la litotricia extracorpórea en el 69,9% de los casos y la ureteroscopia en el 6,5%. En 22 casos (23,7%) fue necesaria una combinación de ambas técnicas. Se resolvieron el 19,4% en la primera sesión, el 26,9% en la segunda sesión, el 20,4% necesitaron 3 sesiones y el 19,4% cuatro. El 86% se resolvieron dentro de las cuatro sesiones.

En lo que atañe a la necesidad de derivación urinaria solo el 19,2% (n:20) la precisó, siendo la más frecuentemente usada el catéter doble J en el 68,2% de casos. La nefrostomía percutánea fue usada en el 27,3% y en 1 caso (4,5%) fueron necesarias ambas.

Solamente 14 pacientes (13,5% del total) precisaron ingreso.

Se produjo cuadro catalogado como sepsis en 4 casos (3,5%)

Pór último tenemos que decir que el análisis del cálculo mostró en todos ellos una composición mayoritaria de sales cálcicas, siendo la más frecuente (63%) el oxalato cálcico.

II. ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES: SEXO, EDAD Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

En el estudio puramente analítico de las muestras, comenzamos intentando mostrar la homogeneidad de ambas cohortes, casos y controles, en lo referente a edad, estatura, peso e índice de masa corporal (IMC), para conocer si partimos de dos muestras similares. Utilizamos el test de la t-Student para muestras independientes.

Tabla 1.

Observamos que existe homogeneidad en lo referente a estatura, peso e IMC, encontrando una diferencia con significación estadística marginal ($p=0.048$), en lo referente a edad, siendo los controles algo mayores que los casos.

Tabla 1: Características basales de la población

			Edad	Estatura	Peso	IMC
Grupo	Casos	N	104	104	104	104
		Mínimo	26.00	135.00	48.00	17.73
		Máximo	70.00	190.00	112.00	45.01
		Media	47.67	168.16	77.95	27.59
		Desv.típica	9.12	9.50	14.67	5.03
	Controles	N	101	101	101	101
		Mínimo	33.00	151.00	48.80	17.71
		Máximo	68.00	185.50	112.00	41.14
		Media	50.12	169.05	76.93	26.84
		Desv.típica	8.47	8.78	13.41	3.87
*p-valor			0.048	0.896	0.604	0.236
* p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes						

III. ESTUDIO COMPARATIVO ESTILOS DE VIDA Y HÁBITOS DIETÉTICOS

Tras comprobar la homogeneidad de ambas muestras poblacionales, nos ha parecido interesante realizar una comparación en lo relativo a estilos de vida, hábitos tóxicos y nutricionales. Fundamentalmente hemos estudiado por una parte, consumo de tabaco y alcohol, y por otra, el consumo de lácteos.

En el primer apartado, no encontramos diferencias significativas en el consumo de alcohol entre los casos y los controles, pero si una diferencia importante con significación estadística en lo relativo a hábito tabáquico, siendo fumadores el 58,6% casos (n:61) y el 40,55 de los controles (n: 41) ($p=0,010$). No existen diferencias en consumo de cafeína entre casos y controles.

Se observa que los casos consumen significativamente menos lácteos que los controles. En el primer grupo, el 77,8% consumen menos o igual de 600 mg al día de calcio, mientras que en el grupo control solo el 40,1 % consumen menos de dicha cantidad ($p<0,001$). **Tabla 2.**

Tabla 2. Estilos de vida y hábitos nutricionales

		Grupo		
		Casos	Controles	p-valor*
Tabaco	Sí	61	41	0.010
	No	43	60	
Alcohol	Sí	18	23	0.328
	No	86	78	
Consumo de lácteos	≤ 600 mg/día	81	41	< 0.001
	> 600 mg/día	23	60	
*p-valor obtenido mediante el test de independencia de la Ji-cuadrado				

IV. ESTUDIO COMPARATIVO DE DATOS CLÍNICOS

En nuestro análisis, utilizando el test de independencia de la Ji-cuadrado, no se encuentran diferencias en lo relativo a la presencia de cifosis, ni de antecedentes de fracturas en familiares de primer grado, progenitores, hermanos. En lo relativo a la cifosis dorsal, 8 casos, 7,6% y 3 controles, 2,9% la presentaron, que aunque son porcentajes diferentes no alcanzan significación estadística ($p=0,134$). Los antecedentes familiares de fracturas derivadas de osteoporosis eran 4 en los casos (3,8%) y 4 en los controles (3,9%) por tanto tampoco presentaban diferencias ($p=0,966$).

Sin embargo en lo que atañe al dolor de espalda y al uso de analgésicos, si hallamos diferencias entre ambos grupos ($p<0,001$), siendo el grupo de pacientes litíasicos el que presentaba mayor incidencia de dolor de espalda (64%) en comparación con los controles (31,7%) ($p<0,001$), y de uso diario y ocasional de analgésicos ($p<0,001$), **Tabla 3**.

Tabla 3. Datos clínicos

		Grupo		
		Casos	Controles	p-valor*
Cifosis	Sí	8	3	
	No	96	98	0.134
Dolor de espalda	Sí	67	32	
	No	37	69	< 0.001
Necesidad de analgésicos	No	56	79	
	Diario	12	6	
	Ocasional	36	15	< 0.001
Antecedentes familiares de fractura	Sí	4	4	
	No	100	97	0.966
*p-valor obtenido mediante el test de independencia de la Ji-cuadrado				

V. ESTUDIO COMPARATIVO DE ANALÍTICA GENERAL.

Se ha realizado un análisis comparativo entre ambos grupos, utilizando el test de la T-Student para muestras independientes, haciendo referencia a datos analíticos de hemograma, bioquímica general y perfil lipídico. No se han encontrado diferencias significativas.

Sin embargo la glucemia y triglicéridos están más elevadas en los casos ($p=0,067$ y $p=0,095$), **Tablas 4,5 y 6.**

Tabla 4. Hemograma

			Hematies	HGB	Leucocitos	Plaquetas
Grupo	Casos	N	104	104	104	104
		Mínimo	3.35	9.50	4.10	111,000.00
		Máximo	5.97	17.30	13.60	594,000.00
		Media	4.75	14.54	7.77	268,846.15
		Desv. Típ.	.43	1.44	1.89	80,151.29
	Controles	N	101	101	101	101
		Mínimo	3.48	9.30	2.90	121,000.00
		Máximo	5.78	17.90	12.60	452,000.00
		Media	4.82	14.71	7.37	254,306.93
		Desv. Típ.	.48	1.46	1.81	57,559.49
	p-valor*			0.263	0.387	0.130
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes						

Tabla 5. Bioquímica elemental

		Urea	Creatinina	Ácido Úrico	Na	K	ALT/GPT	AST/GOT	GGT	Glucemia	
Grupo	Casos	N	104	104	104	104	104	104	104	104	
		Mínimo	15.00	.65	2.10	135.00	1.90	5.90	10.40	8.90	77.00
		Máximo	55.00	2.70	8.00	148.00	5.40	129.10	74.30	194.00	249.00
		Media	32.46	1.02	4.97	141.50	4.44	25.60	22.28	35.56	112.57
		Desv. Típ.	7.84	.25	1.25	2.28	.43	17.45	9.88	30.98	32.25
	Controles	N	101	101	101	101	101	101	101	101	101
		Mínimo	16.00	.69	1.80	137.00	3.50	9.10	11.20	7.30	83.00
		Máximo	57.00	1.43	38.00	151.00	5.20	94.70	60.50	146.10	206.00
		Media	31.70	1.01	5.35	141.54	4.43	25.73	22.67	31.11	105.95
		Desv. Típ.	7.59	.16	3.53	2.14	.30	14.22	7.74	22.49	16.46
	*p-valor	0.483	0.632	0.296	0.885	0.912	0.955	0.483	0.755	0.242	
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras dependientes											

Tabla 6. Perfil lipídico

			Colesterol	HDLC	Trigliceridos
Grupo	Casos	N	104	104	104
		Mínimo	131.00	30.50	33.00
		Máximo	307.00	91.40	691.00
		Media	215.42	50.60	150.53
		Desv. Típ.	41.84	12.26	104.44
	Controles	N	101	101	101
		Mínimo	7.50	22.90	41.00
		Máximo	323.00	85.10	350.00
		Media	214.97	51.43	130.02
		Desv. Típ.	39.58	12.01	65.39
	p-valor*		0.936	0.626	0.095
*p-valor obtenido con la t-Student para muestras independientes					

VI. ESTUDIO COMPARATIVO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO Y HORMONAS CALCOTRÓPAS

Se determina: Magnesio, fósforo, vitamina D, β -crosslaps, fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), fosfatasa alcalina (FA), hormona paratiroidea (PTH), osteocalcina, calcio, proteínas totales y calcio corregido.

Utilizando el test de la T-Student para muestras independientes analizamos las diferencias entre grupos. No encontrándose diferencias entre fósforo, Vitamina D, β -crosslaps, PTH, calcio, proteínas totales y calcio corregido. Si se halla una diferencia con significación estadística marginal, en la osteocalcina estando más elevada esta en los casos que en los controles ($p=0,087$), así como en magnesio, que aparece más bajo en los casos ($p=0,76$). En lo que se refiere a la FATR y a la FA, se encuentran diferencias en significación estadística ($p<0,01$), siendo ambos datos superiores en los casos que en los controles, **Tabla 7**

Tabla 7A. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonas calciotropas

			β -crosslaps	FATR	FA	PTH intacta	Osteocalcina	Ca	
Grupo	Casos	N	104	104	104	104	104	104	
		Mínimo	.04	1.30	19.90	17.00	5.86	8.80	
		Máximo	1.36	4.40	142.20	254.70	64.79	11.70	
		Media	.43	2.47	72.33	54.00	23.07	9.83	
		Desv. Típ.	.27	.43	20.82	34.90	11.68	.49	
	Controles	N	101	101	101	101	101	101	
		Mínimo	.05	1.40	20.60	16.20	10.41	8.80	
		Máximo	.86	3.10	128.60	118.00	45.81	10.80	
		Media	.39	2.25	61.55	48.93	20.76	9.83	
		Desv. Típ.	.18	.39	17.38	18.93	6.99	.40	
	p-valor*		0.124	<0.010	<0.010	0.196	0.087	0.962	
	*p-valor obtenido con la t-Student para muestras independientes								

Tabla 7B. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonas calciotropas

			Proteínas totales	Calcio corregido	Mg	P	Vit D	
Grupo	Casos	N	104	104	104	104	104	
		Mínimo	6.40	.95				
		Máximo	8.60	1.09				
		Media	7.38	1.01	2	3,26	25,2	
		Dev. Típ.	.37	.02	0,26	0,57	10,24	
	Controles	N	101	101	101	101	101	
		Mínimo	6.60	.96				
		Máximo	8.50	1.08				
		Media	7.33	1.01	2,07	3,25	26,3	
		Dev. Típ.	.39	.02	0,29	0,46	10,02	
	p-valor*		0.394	0.395	0,076	0,901	0,435	
	*p-valor obtenido con la t-Student para muestras independientes							

VII. ANALÍTICA DE ORINA 24 HORAS, SISTEMÁTICO DE ORINA Y UROCULTIVO.

En lo relativo a la analítica de orina de 24 horas, no se encuentran diferencias significativas en la voluria, ni en la calciuria, así como tampoco en uricosuria, oxaluria, excreción de creatinina, ni magnesio. Sin embargo, hallamos una diferencia con significación marginal en la fosfaturia, excretando los controles valores de fósforo superiores a los casos, en ambos grupos dentro de valores de normalidad. Existe una diferencia significativa en lo que concierne al citrato, siendo este menor en los casos que en los controles ($p < 0,005$), **Tabla 8**

Tabla 8. Orina de 24 horas

		Voluria	Ca	p	Úrico	Oxalato	Citrato	Creatinina	Mg	
Grupo	Casos	Mínimo	250.00	.70	2.80	5.90	.34	4.10	2.74	.10
		Máximo	4,500.00	33.70	144.30	82.70	27.00	68.00	231.00	19.00
		Media	1,760.58	13.13	50.76	35.11	1.92	26.88	93.31	5.57
		Desv. Tip.	798.49	6.82	27.13	16.33	2.60	14.73	43.90	3.75
	Controles	Mínimo	600.00	1.60	2.90	6.30	.10	5.64	14.70	1.10
		Máximo	3,575.00	38.10	553.00	299.20	20.01	87.28	233.90	15.40
		Media	1,714.11	12.57	62.33	40.50	1.89	32.53	101.38	6.18
		Desv. Tip.	620.99	6.94	56.51	30.51	1.97	14.00	45.51	3.13
	p-valor*		0.643	0.561	0.062	0.125	0.928	0.005	0.197	0.206
	*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes									

La presencia de leucocitos y hematíes en el sedimento urinario es superior en los casos que en los controles (P<0,001). En el caso de la positividad del cultivo

obtenemos una diferencia con significación estadística marginal ($p=0,070$), a favor de los casos lo que se explica también por su patología litiásica, **Tabla 9**

Tabla 9. Sistemático y cultivo

		Grupo				p-valor*
		Casos		Controles		
		N	%	N	%	
Hematies	Sí	43	41.35	13	12.87	< 0.001
	No	61	58.65	88	87.13	
	Total	104	100.00	101	100.00	
Leucocitos	Sí	47	45.19	10	9.90	< 0.001
	No	57	54.81	91	90.10	
	Total	104	100.00	101	100.00	
Resultado	Positivo	14	13.46	6	5.94	0.070
	Negativo	90	86.54	95	94.06	
	Total	104	100.00	101	100.00	
*p-valor obtenido mediante el test de independencia de la Ji-cuadrado						

VIII. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES

En este análisis encontramos 10 casos con fracturas (9,6%), de las cuales fueron 5 en lumbar y dorsal, 3 en area lumbar y 2 en vertebras dorsales. Solo hubo 2 controles afectados (1,98%), 1 dorsal y lumbar y 1 dorsal. Estos resultados ofrecieron significación estadística obtenida mediante el test de independencia de la Ji-cuadrado ($p=0,02$), **Tabla 10**.

Tabla 10. Fracturas

		Grupo					
		Casos		Controles		Total	
		N	% de columna	N	% de columna	N	% de columna
Fractura	Sí	10	9.62	2	1.98	0.020*	
	No	94	90.38	99	98.02		
	Total	104	100.00	101	100.00		
Localización	Lumbar	3	30.00	0	.00	3	
	Dorsal	2	20.00	1	50.00	3	
	Ambas	5	50.00	1	50.00	6	
	Total	10	100.00	2	100.00	12	

*p-valor obtenido mediante el test de independencia de la Ji-cuadrado

IX. ESTUDIO DE DXA

Los valores densitométricos son estudiados intentando buscar diferencias por sexo entre casos y controles y en general. Estudiamos el T Score de columna lumbar, cuello femoral, y total de cadera. Se utiliza en los tres casos el Test de la T de Student para muestras independientes. Obteniendo los resultados reflejados en las **Tablas 11, 12, 13.**

Ni en el grupo de hombres ni en el de mujeres cuando comparamos casos con controles existen diferencias significativas.

En la comparación global casos-controles tampoco existen diferencias, si bien los valores mínimos son más bajos en los casos y los máximos más altos en los controles. Ahora bien los valores medios son más bajos en los controles lo que podría ser reflejo de la diferencia en edad de ambas muestras.

Tabla 11. Valores densitométricos. T-Scores. Varones

			Columna lumbar	Cuello femoral	Total cadera
Grupo	Casos	N	57	57	57
		Mínimo	-2.69	-2.23	-1.68
		Máximo	3.05	1.52	2.25
		Media	-0.29	-0.68	-0.21
		Desv. Típ.	1.28	1.03	1.00
	Controles	N	61	61	61
		Mínimo	-2.70	-2.42	-2.26
		Máximo	3.11	2.98	2.63
		Media	-0.37	-0.62	-0.18
		Desv. Típ.	1.31	1.07	.90
p-valor*			0.744	0.789	0.864
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

Tabla 12. Valores densitométricos. T-Scores. Mujeres

		Columna lumbar	Cuello femoral	Total cadera	
Grupo	Casos	N	47	47	47
		Mínimo	-3.57	-2.87	-2.68
		Máximo	2.26	1.64	2.75
		Media	-.39	-.24	.11
		Desv. Típ.	1.25	.97	1.25
	Controles	N	40	40	40
		Mínimo	-3.55	-2.40	-2.55
		Máximo	2.10	1.83	2.77
		Media	-.59	-.32	.08
		Desv. Típ.	1.32	.97	1.18
	p-valor*		0.476	0.710	0.899
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

Tabla 13. Valores densitométricos. T-Score

			Lumbar	Cuello femoral	Total
Grupo	Casos	N	104	104	104
		Mínimo	-3.57	-2.87	-2.68
		Máximo	3.05	1.64	2.75
		Media	-.34	-.48	-.06
		Desv. Típ.	1.26	1.02	1.12
	Controles	N	101	101	101
		Mínimo	-3.55	-2.42	-2.55
		Máximo	3.11	2.98	2.77
		Media	-.46	-.50	-.08
		Desv. Típ.	1.31	1.04	1.02
	p-valor*		0.506	0.868	0.931
*p valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

X. ESTUDIO DE ULTRASONIDOS

Se realizó el estudio del BUA, QUI, y SOS en calcáneo. Comparamos de igual manera hombres y mujeres en cada grupo (casos y controles) y posteriormente la serie global. Utilizamos también el test de la t-Student para muestras independientes.

En el grupo de hombres no existen diferencia significativas entres los casos y los controles y tampoco en el grupo de mujeres. En la serie global tampoco existen diferencias entre ambos grupos, **Tablas 14, 15, 16.**

Tabla 14. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores. Varones

			BUA	QUI	SOS
Grupo	Casos	N	57	57	57
		Mínimo	-2.07	-2.23	-2.20
		Máximo	3.86	4.05	3.83
		Media	-.16	-.35	-.46
		Desv. Típ.	.96	1.01	.99
	Controles	N	61	61	61
		Mínimo	-1.36	-1.60	-4.98
		Máximo	1.85	1.85	1.69
		Media	.00	-.38	-.66
		Desv. Típ.	.74	.74	.92
	p-valor		0.291	0.843	0.265
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

Tabla 15. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores. Mujeres

			BUA	QUI	SOS
Grupo	Casos	N	47	47	47
		Mínimo	-1.75	-2.16	-2.24
		Máximo	2.05	1.67	1.42
		Media	-.11	-.49	-.67
		Desv. Típ.	.86	.84	.83
	Controles	N	40	40	40
		Mínimo	-2.30	-2.30	-2.40
		Máximo	1.45	.94	.63
		Media	-.26	-.61	-.73
		Desv. Típ.	.90	.87	.84
	p-valor		0.408	0.510	0.746
*p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

Tabla 16. Valores ultrasonográficos en calcáneo. T-Scores

			BUA	QUI	SOS
Grupo	Casos	N	104	104	104
		Mínimo	-2.07	-2.23	-2.24
		Máximo	3.86	4.05	3.83
		Media	-.14	-.42	-.55
		Desv. Típ.	.92	.94	.92
	Controles	N	101	101	101
		Mínimo	-2.30	-2.30	-4.98
		Máximo	1.85	1.85	1.69
		Media	-.10	-.48	-.68
		Desv. Típ.	.81	.80	.89
	p-valor*		0.771	0.623	0.303
* p-valor obtenido mediante la t-Student para muestras independientes					

DISCUSIÓN

En el Servicio de Urología del Hospital Insular de Gran Canaria, centro de referencia para el Sur de esta isla y Fuerteventura, se diagnostican, evalúan y tratan anualmente varios cientos de pacientes litiásicos. Se realizan aproximadamente 160 consultas médicas y 60 procedimientos mensuales.

El tratamiento de estos pacientes se realiza mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) o terapias más invasivas, como la ureteroscopia o la cirugía.

El abordaje terapéutico actual se limita a tratarlos desde el punto de vista urológico, con una visión quirúrgica de “extracción de la piedra”, sin realizar por falta de tiempo, un estudio más profundo del origen de las patologías del paciente. Es evidente, que debido a la presión asistencial del sistema público, hoy en día esto parece una quimera.

Dadas las excelentes relaciones con la Unidad Metabólica Ósea del Hospital, se planteó la posibilidad de evaluar al paciente litiásico no sólo como un paciente que sufre “el mal de la piedra”, sino pensando en ellos en un ámbito más global, como enfermos con posibles alteraciones del metabolismo mineral que justificasen la existencia de pérdida de masa ósea.

Según lo expuesto hasta ahora y teniendo en cuenta que los estudios publicados al respecto son todavía escasos²⁵⁷⁻²⁵⁹, se justifica la necesidad de analizar si existen diferentes hábitos, alteraciones del metabolismo mineral y en definitiva, mayor incidencia de pérdida de hueso en nuestros enfermos litiásicos que en una población control, todo ello en la medida de nuestras posibilidades y recursos y en colaboración con dicha Unidad.

En primer lugar exponemos los resultados que encontramos en nuestra muestra de pacientes litiasico, en lo relativo a dicha patología y los comparamos con los datos aportados por la bibliografía.

En nuestros casos la litiasis fue sintomática en el 99% de los casos, estos hallazgos son superponibles a los de la literatura puesto que el dolor tipo cólico nefrítico es el síntoma más frecuente en estos enfermos¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. La combinación más frecuente, de dolor y hematuria, en nuestra serie es asimismo similar a lo encontrado¹⁰⁵. En lo que respecta a las recurrencias, sabemos que la litiasis en España tiene una incidencia de alrededor del 0,73%, con una prevalencia del 5,06%. Esto significa 325079 nuevos casos y 2233214 casos totales²³. Ello nos da una idea de una de las características más importantes de esta entidad: la recurrencia, entendida como la aparición en el mismo paciente de una nueva litiasis una vez tratada la anterior. En nuestra serie encontramos en 104 pacientes estudiados, un 49% de recurrencias (n:51) lo que muestra esta tendencia.

Haciendo referencia al tamaño de la litiasis, el más frecuente fue de un centímetro o inferior y sólo el 10,6% fue superior a 3 centímetros. La localización es a porcentajes iguales del 37,5% en riñón, 31,7% en uréter y 30,8% en ambos. Coincide con las revisiones de *Menon* en Estados Unidos¹⁰⁵ y *Lancina* en España⁸².

Refiriéndonos al tratamiento, el 89,4% de nuestros pacientes lo requirieron de forma activa. Debemos resaltar, que el 90% de los cálculos menores de 5 mm se eliminan espontáneamente¹⁰⁵. Este hecho evidencia, que la mayoría de estos pacientes con una litiasis de ese tamaño no llegarán a una unidad especializada, sino que expulsarán el cálculo y serán controlados por su médico general. De ello se deriva que los pacientes que tratamos son en su mayoría portadores de piedras de tamaño superior al expuesto y de mayor complejidad, lo que les hace subsidiarios de tratamiento activo. En nuestra serie, el arma más frecuentemente empleada fue

la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). La elección de un tratamiento u otro depende de la disponibilidad del mismo. En cualquier caso parece evidente que la LEOC, es el tratamiento de elección en los cálculos mayores de 5 mm¹⁷⁷. En el 23% de nuestros casos fue necesaria la combinación de LEOC y ureteroscopia, sobre todo en litiasis ureterales, resultados asimismo equiparables a otras series^{178,179}.

La obstrucción urinaria y la uropatía obstructiva es el principal efecto fisiopatológico de la litiasis¹⁰⁵. En nuestra serie, en un 19,2% tuvo la entidad suficiente para hacer necesaria la derivación urinaria. De ella la más usada fue el doble J en el 68,2% de los casos. En nuestro servicio es lo más habitual dada nuestra gran accesibilidad para colocar esta derivación en relación a la nefrostomía percutánea que no es colocada por los urólogos. A pesar de ello en el 27,3% de los pacientes, fue necesario aplicar esta última por requisitos médicos. En cualquier caso el catéter doble J es la derivación más usada en urología¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

En cuanto a la necesidad de ingreso hospitalario, cabe decir que la enfermedad litíásica supone un 3,3% de los pacientes asistidos en el servicio de Urgencias del Hospital¹⁰³, un 33,6% de toda la patología urológica urgente asistida, el 40% de los ingresos en planta de urología procedentes de urgencias y un 6,6% de los pacientes hospitalizados en urología¹⁰⁴. Precisarón ingreso el 13,5% de los pacientes en nuestra serie, concordando con lo expresado anteriormente.

La sepsis de origen urinario, habitualmente debida a infección secundaria a uropatía obstructiva es un cuadro muy grave con una mortalidad del 30-50% e incidencia del 3,4% en la literatura^{82,105}. Sorprendentemente dicha incidencia concuerda casi exactamente con la encontrada en nuestra serie de 3,5 % (n:4), no siendo así, afortunadamente el índice de mortalidad que fue del 0% en nuestros 4 casos.

Para concluir con la exposición de los datos descriptivos de la muestra de pacientes litíasicos, cabe decir que en lo referente al análisis de cálculo en nuestra serie fue una composición mayoritaria de sales cálcicas con mayor frecuencia de oxalato cálcico. Dicho resultado concuerda con la revisión de la literatura, que concluye asimismo que la composición más frecuente es esta misma, ahora bien con un porcentaje algo superior al nuestro sobre el total (70%)⁸².

Comenzando con el estudio comparativo y en lo relativo a la distribución por sexo de ambas muestras, no encontramos diferencias entre las mismas, siendo en los casos 57 hombres, 54,8% y 47 mujeres, 45,2%; en los controles sanos 61, 60,4% hombres y 40 mujeres, 39,6%. En el primer grupo, si cabe comentar que la distribución en nuestra muestra poblacional de pacientes litíasicos es casi la misma, por necesidades del estudio para tener una proporción similar de hombres y de mujeres. Esto no concuerda con la incidencia de patología litíásica que es de 3 hombres por cada mujer¹²⁻¹⁶, y que probablemente es la real en nuestra población, en cualquier caso se ha hecho conscientemente como comentamos para tener aproximadamente igualdad de hombres y mujeres. Por otro lado y observando que tanto en los casos como en los controles existe una proporción superior de hombres, sobre todo entre estos últimos, cabe esperar menor incidencia de osteoporosis puesto que sabemos que uno de los factores determinantes de pérdida de masa ósea es el sexo femenino^{179,180}.

Continuando por el intento de exponer la homogeneidad de las muestras, observamos que en este trabajo existe dicha homogeneidad en lo relativo a estatura, peso e índice de masa corporal (IMC). Sabemos que el bajo peso, especialmente si el $IMC < 19$, es un factor relevante en el desarrollo de osteoporosis. Por otra parte el sobrepeso y la obesidad se asocian a una mayor incidencia de litiasis siendo deseable un $IMC < 25$ ^{132,133}. En nuestra serie, los IMC medios tanto en una muestra como en la otra, estaban por encima de ese valor, 27,59 en los casos

y 26,84 en los controles, serían considerados por tanto protectores para osteoporosis y sin embargo “algo” litógenos (**Tabla 1**). La pequeña diferencia con significación estadística marginal ($p=0.048$), en lo referente a edad, podría interferir en los resultados de incidencia de osteoporosis y osteopenia, siendo predecible algo más elevada en los controles, ya que estos son algo mayores y sabemos que la edad es, con el sexo, uno de los factores determinantes en el desarrollo de osteopenia^{179,180}.

Un aspecto fundamental en el estudio del paciente litiásico, del osteopénico y de la relación existente entre ambos, es el referente a los estilos de vida y hábitos dietéticos. Nos hemos centrado en el consumo de tabaco y alcohol y en el consumo de lácteos. En nuestra serie, no encontramos diferencias en el consumo de alcohol entre los grupos siendo mayoría los que se consideran no bebedores. Sin embargo encontramos diferencias en el consumo de tabaco entre ambos grupos, siendo superior en pacientes litiásicos. Sabemos que el consumo de tabaco y el alcohol son hábitos relacionados con mayor incidencias de pérdida ósea^{179,180}. En referencia al consumo de lácteos, un concepto importante en la patogenia de la osteoporosis y muy relacionado con el manejo de pacientes litiásicos en tiempos pasados, hallamos una diferencia estadísticamente significativa. En nuestro estudio los pacientes litiásicos consumen menos lácteos que los controles. Recordemos que el déficit de ingesta de calcio en pacientes litiásicos puede contribuir a la pérdida de masa ósea e incluso a aumentar el riesgo litógeno²⁶¹⁻²⁶⁴ y no solo en pacientes hipercalcémicos sino también en normocalcémicos^{259,260,271}. Tradicionalmente se recomendaba a los pacientes con litiasis cálcica la reducción de la ingestión de dicho catión, lo que se ha visto que además de no tener efecto beneficioso en la profilaxis litiásica, aumenta la excreción de oxalato produciendo un balance negativo de calcio^{26,35}. Incluso existen evidencias de que una mayor ingesta de calcio, disminuye el riesgo de litiasis renal en mujeres jóvenes, sin que la ingestión

de suplementos influya en el riesgo. *Curham* sugiere que diferentes factores dietéticos pueden influir según edad y sexo³⁶. En nuestra serie la importante diferencia existente en la ingesta láctea entre los dos grupos, es probablemente debido a la creencia errónea de que dicho consumo aumenta la incidencia de litiasis. *Asplin*²⁷⁸ coincide en la misma apreciación demostrando que por regla general los pacientes litiásicos consumen menos calcio que los no litiásicos. Dichos resultados coinciden con *Jaeger*²⁵⁹. En los mismos términos aporta *Cvijetic* su experiencia, mostrando que los pacientes litiásicos consumen menos calcio que los controles siendo la diferencia muy significativa sobre todo en enfermos normocalciúricos ($p < 0,0001$)²⁶⁶. Es interesante la aportación de *Lauderdale*²⁸⁰, quien establece la conclusión de que el consumo de lácteos se asocia positivamente con la densidad ósea y modifica el efecto de la historia de litiasis renal en hombres. Asimismo, concluye que en pacientes varones con antecedentes de enfermedad litiásica el consumo de leche se relaciona de manera más firme con la densidad mineral ósea en cuello femoral, que en pacientes sin ese antecedente.

Prosiguiendo con nuestro análisis, sabemos que en el estudio de la osteoporosis, son de importancia ciertos datos clínicos como la presencia de cifosis dorsal, que puede ser debida a fracturas vertebrales y el dolor de espalda, lo que implica mayor consumo de analgésicos.

Además dada la existencia de cierto componente genético en la patogenia de la osteoporosis, aún no del todo conocido, es importante conocer la historia familiar de fracturas relacionadas con dicha entidad^{180,181}. La acentuación de la cifosis dorsal es un signo que puede indicar fracturas vertebrales¹⁸⁸, si bien, no es específica de fractura. No encontramos diferencias en historia familiar de fracturas ni en cifosis dorsal entre pacientes litiásicos y no litiásicos.

Mención aparte merece el dolor de espalda, que mostró en el estudio una prevalencia significativamente superior en los casos que en los controles ($p \leq 0,001$). En la literatura se ha encontrado relación en pacientes osteopénicos con el dolor lumbar, atribuible a fractura vertebral¹⁸⁸. No hemos hallado estudios que comparen el dolor lumbar pacientes litiásicos y no litiásicos en relación con osteoporosis, presumiblemente dada la dificultad de diferenciarlo de un episodio de dolor tipo cólico nefrítico. Cuando se realizó la recogida de datos incidimos en el hecho de que dicho dolor no se asocia ni se asemeja a un dolor tipo cólico nefrítico, por tanto podemos afirmar que es un dolor osteomuscular. Lo mismo sucede con el uso de analgésicos. Los casos utilizaban significativamente mayor cantidad de estos fármacos que los controles ($p < 0,001$), lo que puede explicarse por su patología litiásica.

En relación a la analítica general, hemograma, bioquímica y perfil lipídico no hemos hallado diferencias entre ambos grupos. Una diferencia con significación estadística muy marginal, fue hallada en relación a la glucemia y la trigliceridemia, en ambos más elevados en los casos, algo que parece anecdótico pero podría tener relación con el hecho de que estos pacientes puedan ser considerados más “enfermos”. Por otra parte, es de interés comentar que los estados de cierta resistencia insulínica favorecen la aparición de litiasis²⁵. La analítica sanguínea es importante en la evaluación del paciente litiásico como se comentó en la introducción para diagnosticar diversas entidades clínicas, sin embargo en grandes poblaciones no se hallan diferencias entre pacientes litiásicos y no litiásicos en estos perfiles generales⁸². Debemos de recordar aquí, que en la osteoporosis los análisis generales son normales y si no lo son nos deben hacer descartar enfermedades como por ejemplo: metástasis con fracturas^{179,180}.

Abordando el estudio de osteoporosis propiamente dicho, un aspecto importante es el análisis de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonas

calciotropas. En el presente estudio no se han encontrado diferencias en la calcemia ni en el calcio corregido, siendo ambos niveles iguales en casos y en controles. Si cabe podemos destacar que los valores máximos son superiores en los casos. En condiciones normales, sin existencia de enfermedades como hiperparatiroidismo u otras causas específicas descritas en la introducción, los niveles de calcio en sangre son similares en pacientes litiásicos y no litiásicos^{240,241,244,245}. Las proteínas totales son similares en casos y controles. La hormona paratiroidea (PTH) y los β -crosslaps muestran valores medios similares en ambos grupos, encontrándose los valores máximos ambos en el grupo de los casos, lo que indica en estos individuos una mayor resorción ósea²⁵⁰. En el caso de los dos valores máximos de PTH obsérvese que son muy superiores a valores normales, que oscilan entre 10-55 pg/mL, por lo que presumiblemente son pacientes hiperparatiroideos. En lo relativo a la osteocalcina, si bien es un marcador de actividad osteoblástica, puede también derivar de la resorción ósea²⁵¹. De hecho puede aparecer elevada en la osteoporosis^{180,188}. En nuestro análisis encontramos valores superiores en los casos sobre los controles, aunque sin diferencia significativa lo que coincide con otros autores²⁷⁸. La determinación de vitamina D en sangre no mostró diferencias significativas en el análisis estadístico, a pesar de que los valores medios son superiores en los controles que en los casos. En estudios de seguimiento a un año de pacientes litiásicos y no litiásicos, *Cvijetic* encuentra que una vitamina D más baja en 10 de 34 pacientes litiásicos, asumiendo que es debido a hábitos dietéticos, siendo significativa la diferencia con los controles y contribuyendo en sus conclusiones a la pérdida ósea en los casos. En nuestro caso no hemos visto esas diferencias. En lo referente a la determinación de fósforo en sangre, no se hallaron diferencias significativas, siendo los valores medios prácticamente iguales. Recurriendo al estudio previo²⁶⁶ encontramos que los valores de fósforo y magnesio en sangre se encuentran en rango de normalidad,

tanto en casos como en controles. En nuestro análisis encontramos una significación estadística marginal en la magnesemia siendo esta superior en los controles sanos ($p=0,076$). Este resultado se asocia como comentaremos más adelante a una magnesuria también más elevada en los controles de nuestra serie.

Mención aparte merece la diferencia encontrada en FA y FATR. La primera suele elevarse en enfermedades óseas osteoblásticas y en casos de aumento de resorción ósea. En nuestro estudio, ni en los casos ni en los controles, alcanzó niveles patológicos pero si existían diferencias significativas siendo superior en casos que en controles, lo que puede indicar un aumento del recambio óseo. Podríamos concluir que en los pacientes litiásicos de nuestra muestra se produce una resorción ósea superior a los pacientes no litiásicos²⁵⁰. En lo relativo a FATR, encontramos también diferencias significativas siendo superior en los casos que en los controles, lo que hablaría también de un posible aumento de la resorción ósea. Aún sin alcanzar tanto en unos como en otros, valores patológicos y aún sin que estos dos análisis sean específicos de osteoporosis, indican una mayor resorción ósea en los casos.

Atendiendo al análisis de orina de 24 horas, no se observaron diferencias en voluria, calciuria, uricosuria, oxaluria, magnesuria, ni creatinina en orina. En relación a la voluria, nuestros resultados son diferentes a los hallados por *Parmar*²⁶ y *Borghi*²⁷ que coinciden en la idea de que el paciente litiásico excreta menor volumen de orina que un paciente no litiásico, estableciendo que el volumen urinario es un factor de riesgo real en nefrolitiasis. En todo caso, como comentamos en la introducción, faltan ensayos clínicos para concluir que la elevada ingesta hídrica prevenga la recurrencia litiásica²⁹. Por otra parte la explicación que ofrecemos a nuestros resultados, es que al ser enfermos litiásicos la mayoría crónicos tienen ya como pauta terapéutica establecida la ingesta abundante de

hídricos, por lo que se asemejan a los controles. En otras series tampoco se encuentran diferencias en volumen urinario²⁶⁰.

Continuando con la orina de 24 horas, no se han encontrado diferencias en calciuria entre los casos y los controles que sean estadísticamente significativas. Es evidente que la hipercalciuria se asocia con aumento en la incidencia de litiasis urinaria^{62,63} y osteoporosis^{254,257,258} pero no es menos cierto que la mayoría de pacientes litiásicos padecen de otros desórdenes metabólicos con calcio normal^{255,256}, y que la osteoporosis se produce en pacientes litiásicos normocalciúricos por mecanismos desconocidos²⁵⁹. En la presente serie tanto los casos como los controles excretan similar cantidad de calcio en orina a pesar de, recordemos, una ingestión cálcica significativamente inferior en los casos. Otros estudios tampoco encuentran diferencias en excreción de calcio entre pacientes litiásicos y controles²⁶⁰.

Algo parecido sucede con la oxaluria, si bien algún estudio sugiere que es un factor al menos tan importante como la calciuria en los cálculos de oxalato cálcico⁸¹, nosotros no encontramos diferencias con significación estadística entre casos y controles, aunque los niveles medios y máximos están algo más elevados en los casos.

La excreción de creatinina y de magnesio es más elevada en los controles que en los casos, aunque sin diferencia significativa. Merece la pena recordar que la excreción de magnesio en nuestro análisis se relaciona con la magnesemia que está también más elevada en los controles que en los casos. Hay que añadir que la hipomagnesuria es una causa importante de litiasis oxalocálcica, dado que es un inhibidor de la litigénesis cálcica⁸⁶. La mayor concentración de magnesio en orina inhibe el crecimiento de los cristales de oxalato y fosfato cálcico, existiendo estudios que postulan que aumenta la excreción urinaria de citrato¹⁵³. Los pacientes no litiásicos eliminan más magnesio por orina que los litiásicos, en grandes

poblaciones¹⁵³. En un estudio con 196 pacientes litiásicos, *Caudarella* muestra que los sujetos hipercalcémicos excretaron más magnesio que los normocalcémicos con importante significación estadística ($p < 0,0001$)²⁸⁵. La mayor excreción de creatinina se puede interpretar como un mejor funcionamiento renal aunque sin significación estadística, puesto que en los casos también son normales.

Sabemos que la hiperuricosuria es un factor implicado en la génesis de cálculos de ácido úrico pero también de forma fundamental en litiasis oxalocálcicas, motivo de este estudio^{83,95}. La excreción de ácido úrico está en nuestra serie más elevada en los controles que en los casos. En cualquier caso sin significación estadística, amén de medias normales los dos grupos lo que se observa con elevada frecuencia²⁶⁰.

Un hallazgo con significación estadística marginal fue la fosfaturia que aparece superior en los casos, aunque con valores medios dentro de los rangos de normalidad. El aumento de fosfato urinario se asocia a mayor riesgo litógeno sobre todo, en presencia de hipercalcemia e hipocitraturia^{92,93}, en cualquier caso en pacientes normocalcémicos no hay diferencias entre litiásicos y no litiásicos^{259,260}. Es de interés comentar aquí que en un estudio italiano se demuestra que los pacientes hipercalcémicos excretan más fósforo que los normocalcémicos²⁸⁵.

Por último, en la orina de 24 horas analizamos los valores de citrato excretado, encontrando diferencias entre casos y controles siendo superiores los valores en estos últimos ($p < 0,005$). Lo que parece coincidir con la mayoría de autores^{64,84,85}. Sabemos que el citrato es uno de los inhibidores de la cristalización y de la nucleación. Por otra parte se ha demostrado que su inclusión en la dieta de pacientes hipercalcémicos previene la litiasis y la pérdida de masa ósea^{124, 167}. La hipocitraturia es un hallazgo habitual en pacientes litiásicos en comparación con controles normales²⁶⁰.

Dicho esto sobre la analítica de 24 horas, debemos comentar que en un estudio similar al nuestro, *Tugcu*²⁶⁰ al revisar los valores analíticos de la orina de 24 horas encuentra que en los controles los valores son normales, como es lógico, pero en los casos se dan valores normales en todos los parámetros en el 44% de su serie. Es decir, en este porcentaje de pacientes con litiasis normocalciúrica recurrente no halla alteraciones en la excreción de citrato, oxalato, ácido úrico, calcio ni voluria, entre los casos y los controles. Tampoco estos datos se relacionaban con inferior densidad ósea, detalle que también concluye *Asplin*²⁷⁸. A la misma conclusión llega *Cvijetic*, que durante un año siguió a 34 pacientes con litiasis cálcica comparándolos en parámetros analíticos y densidades óseas con controles sanos. Al final de ese período concluyó que solo 9 de los 34 pacientes eran hipercalciúricos y que el resto de parámetros del metabolismo cálcico, se mantenía en valores de referencia incluso en esos 9 pacientes²⁶⁶. Esto viene a confirmar que dentro de la litiasis y la osteopenia existen factores y alteraciones metabólicas que aún se escapan a nuestro conocimiento^{255,256}.

En relación a los hallazgos en el sedimento urinario, hemos encontrado presencia de leucocitos y hematíes en orina en los pacientes litiásicos en porcentaje significativamente superior en relación con controles ($p < 0,001$), lo que se corresponde con la literatura⁸², dado que se relaciona directamente con la enfermedad litiásica, por lesión e inflamación de la vía urinaria. En el cultivo de orina, la diferencia no ha llegado a ser estadísticamente significativa, aunque el número de casos con cultivo positivo es más del doble que los controles, lo que tiene relación con la patología de base.

Una parte interesante de este estudio es la valoración mediante radiografía de columna dorsolumbar, de la presencia de fractura vertebral. Una vez realizadas las radiografías, observamos que existe más fracturas en los casos que en los controles, existiendo significación estadística ($p = 0,02$), lo que viene a avalar nuestra

tesis una posible mayor incidencia de osteoporosis en pacientes litíasicos. *Lauderdale*²⁸⁰ en el Tercer Examen Nacional de Vigilancia en Salud y Nutrición en Estados Unidos, concluye entre otras observaciones que en pacientes litíasicos es superior el riesgo de fractura de muñeca y columna, además de presentar una inferior masa ósea. En este estudio se afirma asimismo que el efecto pernicioso de la litiasis sobre la masa ósea es menos importante en mujeres. Estos resultados concuerdan con los nuestros en lo referente a fracturas vertebrales donde encontramos clara mayor incidencia en los casos que en los controles. Por otra parte cabe comentar que en otro estudio de cohortes poblacional, aunque retrospectivo, de la Clínica Mayo en Rochester²⁸¹ se observó que la incidencia acumulada de fracturas era superior en pacientes litíasicos, siendo a 30 años 45% en hembras y 28% en varones. El riesgo relativo de padecer fractura era 4 veces superior a la población normal. La incidencia acumulada de fractura vertebral era del 25% a 30 años, comparado con 6% esperado ($p < 0,001$). Una conclusión es que el riesgo de fractura aumenta en pacientes litíasicos, sobre todo en lo referente a fracturas vertebrales y más aún, en el uso crónico de corticoides. Se puede decir que la historia de nefrolitiasis aumenta el riesgo de fractura indicando un efecto independiente de la enfermedad litíásica en el riesgo de fractura²⁸¹. Para apoyar aún más estos datos, tenemos que recordar que ya en 1982 *Pak*²⁵³ aseveraba que la enfermedad litíásica era un cuadro multisistema siendo de sus argumentos que la complicación extrarrenal más frecuente era la pérdida ósea en columna lumbar.

En nuestros resultados, que son producto de un estudio transversal de casos y controles, y es importante volver a subrayar aquí que, tanto los casos como los controles inician el estudio sin antecedentes conocidos de osteoporosis ni de fracturas óseas, lo cual hubiese sido criterio de exclusión. Esto concuerda además con la mayor incidencia de dolor dorsolumbar y uso de analgésicos en los casos. Es posible que sea necesario ampliar el tamaño muestral, dado que nuestras cohortes

son escasas en número y ampliarlo a la población objeto de estudio, para realizar una comprobación que de ser así, nos debería instar a pedir radiografía de columna dorso lumbar en pacientes litiásicos mayores de 50 años y mujeres.

La última parte del estudio consiste en comparar los valores de densidad ósea en pacientes litiásicos y no litiásicos, lo que hacemos por densitometría ósea (DXA). Posteriormente realizamos un estudio de ultrasonografía cuantitativa, que refleja características del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Conviene recordar en este punto que si bien los ultrasonidos no miden el mismo aspecto del hueso que la DXA sus resultados no suelen ser diferentes²⁴⁴⁻²⁴⁸.

En primer lugar estudiamos el T-Score de columna lumbar, cuello femoral y total de cadera. No encontramos diferencias entre casos y controles cuando se estudia por sexo ni en el estudio global. Volvemos a recordar aquí el estudio de *Pak*²⁵³, donde asegura que la complicación extrarenal más frecuente en pacientes litiásicos es la pérdida ósea en columna lumbar. En nuestro estudio no hallamos diferencias en ningunos de los lugares anatómicos medidos. La misma afirmación que *Pak* la expresaba *Alhava* en 1976, en el que fue el primer estudio realizado estudiando la litiasis y la densidad mineral ósea, objetivándose descenso de esta en pacientes litiásicos²⁵⁴. Desde entonces diversos autores han hallado diferencias significativas en densidad ósea entre pacientes no litiásicos y litiásicos. *Tugcu*²⁶⁰ en un estudio casos controles con pacientes normocalciúricos, encuentra un descenso de densidad ósea en el 76,7% de casos y solo 20% en controles ($p < 0,01$), determinando además que los ratios de osteoporosis y osteopenia eran superiores al grupo control ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Sin embargo no encuentra diferencias entre hombres y mujeres en los casos. Asimismo *Jaeger*, también en nefrolitiasis cálcica idiopática, encuentra diferencias entre 110 casos litiasiscos y 234 controles sanos cuando estudia la densidad mineral ósea corregida por edad, peso, e índice de masa corporal²⁵⁹. Un estudio ya comentado anteriormente de *Lauderdale*²⁸⁰, en el

Tercer Examen Nacional de Vigilancia en Salud y Nutrición en Estados Unidos encuentra, estudiando la densidad ósea por DXA de cuello femoral, que aquellos pacientes con historia de litiasis renal tienen menor densidad ósea que los no litíasicos, tras ajustar el análisis por edad, índice de masa corporal, raza y otros factores potenciales de confusión²⁸⁰.

Si bien nuestro estudio no encuentra diferencias entre los dos grupos, pudiendo deberse a una necesidad de, bien corregir por peso, edad e índice de masa corporal, o bien parear los casos y controles por los mismos parámetros, no es menos cierto que otros trabajos exponen resultados parecidos. Así, *Cvijetic* en un estudio de seguimiento antes mencionado encuentra que tras un año de control de pacientes litíasicos comparados con no litíasicos, los primeros reducen la densidad mineral ósea más que los controles pero sin diferencias significativas. Sus hallazgos muestran que es la edad, la variable que más se relaciona con la pérdida de masa ósea²⁶⁶. Recordemos que en nuestro estudio los casos son en edad algo más jóvenes que los controles, aún sin diferencias estadísticamente significativas, pero que podrían ser la razón de nuestra falta de resultados en este aspecto. Un estudio japonés de *Tsuji*, arroja resultados similares a los nuestros. Realiza un análisis densitométrico de columna lumbar L2-L4 en 310 pacientes litíasicos y lo compara pareando por edad con controles sanos. En los casos observa un 27,7% de pérdida ósea y en los controles un 23,5%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Si es interesante comentar de este estudio que, así como en los varones no se observa pérdida de masa ósea con la edad, esta se produce en mujeres a partir de los 40 años, alcanzando un 40% en mujeres hipercalcémicas²⁸².

En el estudio relativo a los ultrasonidos, hemos recalcado ya en la introducción que los resultados suelen ser similares a los encontrados en DXA, por lo que en nuestro análisis el análisis densitométrico no muestra diferencias entre los grupos no es de

esperar que los muestre el examen ultrasonográfico²⁴⁴⁻²⁴⁸. No hemos encontrado diferencias entre los caso y los controles en QUI, SOS, BUA, ni en la serie global, ni tras hacer comparativa entre las muestras por sexo. La mayoría de artículos en la literatura, ya comentados en párrafos previos, estudian la relación entre la litiasis y la osteoporosis realizando estudios densitométricos y no de ultrasonidos puesto que, recordemos, esta técnica no mide densidad ósea²⁴³. Hay que decir sin embargo, que varios autores han demostrado la utilidad de la ultrasonografía cuantitativa en la evaluación de masa ósea en pacientes litiásicos²⁸³⁻²⁸⁴. *Caudarella*²⁸⁵ realiza un estudio con 196 pacientes litiásicos comparándolos con controles sanos, estudiando entre otros parámetros densidad mineral ósea por DXA y ultrasonidos medidos en metáfisis de falange proximal, este análisis confirma la importancia del ultrasonido (QUS) en la evaluación de la masa ósea en litiásicos, tanto en hombres como en mujeres. Sobre todo cuando compara mujeres menopáusicas litiásicas y no litiásicas. Asimismo, en las dos muestras de casos y controles observa que la edad y el sexo son variables estadísticamente significativas, con valores más bajos en los primeros. Nosotros no hemos observado estas diferencias.

La ausencia de diferencias en la densidad ósea entre los dos grupos pueden ser debidas a fallos en el diseño del estudio, como el haber elegido una horquilla etaria demasiado amplia en sus edades bajas (30 años), así como en una potencia estadística baja que debería mejorar con muestras más cercanas al tamaño poblacional. Por otra parte convendría realizar un estudio pareando los sujetos de ambas muestras por edad, sexo y solo con la litiasis como hecho diferencial. Recordemos que ciertos estudios encuentran diferencias cuando parean por todos los posibles factores de confusión²⁸⁰.

Como conclusión final creemos que el urólogo en su práctica clínica habitual debe considerar al paciente litiásico como un paciente con alteraciones en la regulación

del medio interno, indagar en enfermedades del metabolismo cálcico, conocer hábitos nutricionales y tóxicos del paciente, para educarlo en un correcto enfoque de su enfermedad, sin limitarse en exclusiva al tratamiento del episodio litiásico.

El conocimiento de todo lo expuesto puede hacer que no solo tratemos bien dicho episodio, sino que contribuyamos a que se se reduzca la incidencia y la frecuencia de los mismos.

CONCLUSIONES

- ⊗ El síntoma más frecuente en nuestros pacientes fue el dolor. La mitad de nuestros casos eran recurrentes. El tamaño más frecuente de la litiasis fue 1 centímetro. La localización más común fue el riñón seguida en casi la misma proporción por el uréter. Fue necesario tratar al 90% de nuestros pacientes, siendo la técnica más empleada la litotricia extracorpórea. El 20% de nuestros pacientes requirió derivación urinaria, y el catéter doble J la más usada. El 13,5% precisó ingreso y 3,5% sufrieron un cuadro séptico.
- ⊗ No se han encontrado diferencias entre casos y controles en estatura, peso e índice de masa corporal. Los controles eran algo mayores en edad que los casos. Los pacientes litiásicos ingieren menos lácteos que los controles sanos, fuman significativamente más, tienen más dolor de espalda, y mayores requerimientos de analgesia.
- ⊗ Los casos tienen más elevada la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida tartrato resistente, que podría indicar la existencia de un remodelado óseo más acelerado. El volumen urinario es similar en casos que en controles. Observamos un citrato más bajo en orina en los pacientes con litiasis.
- ⊗ Los casos sufren fractura vertebral con más frecuencia que los controles. La densidad mineral ósea medida por DXA y los ultrasonidos de calcáneo, no mostraron diferencias entre ambas muestras. Los pacientes con urolitiasis podrían tener una mayor prevalencia de fractura vertebral que los controles (9,62%, $p=0,02$)

BIBLIOGRAFÍA

1. Shattock SG. A prehistoric or predinastic Egyptian calculus. London: Trans Path Soc. 1905; 61: 275.
2. Clendening L. Source Book of Medical History. New York: Dove Publications, 1942; 14.
3. Curham GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 1568-73.
4. Resnick M, Pridgen, DB, Goodman, HO. Genetic Predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. N Eng J Med. 1968; 78: 1313-18.
5. Mc Geown MG. Heredity in renal stone disease. Clin Sci. 1960; 19: 465-71.
6. White RW. Minerals in the urine of stone formers and their spouses. In: Hodgkinson A, Nordin BEC, editors. Proceedings of the Renal Stone Disease Symposium. London: J&A Curchill limited; 1969.
7. Sowers MR, Jannausch M, Wood C et al. Prevalence of renal stones in a population-based study with dietary calcium, oxalate and medication exposures. Am J Epidemiol. 1998; 147: 914-20.
8. Dretler SP, Coggins CH, Mc Iver, MA, Their SO. The physiologic approach to renal tubular acidosis. J Urol. 1969; 102: 665-9.
9. Lloyd SE, Pearce SE, Fisher SE et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature. 1996; 379: 445-49.
10. Fetter TL, Zimskind PD. Statistical analysis of patients with urinary calculi. JAMA. 1961; 186: 21.
11. Blacklock NJ. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BEC, editors. Proceedings of the Renal Stone Disease Symposium. London: J&A Curchill limited; 1969: 33-47.
12. Prince CL, Scardino PL. A statistical analysis of ureteral calculi. J urol. 1960; 83: 561-5.
13. Malek RS; Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. J Urol. 1975; 113: 545-51.

14. Liao LL, Richardson KE. The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys.* 1972; 153: 438-48.
15. Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974; 1: 181-212.
16. Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 376-80.
17. Van Aswegen CH, Hurter P, Van der Merwe CA, Du Plessi DJ. The relationship between total urinary testosterone and renal calculi. *Urol Res.* 1989; 17: 181-83.
18. Welshman SG, Mc Geown MG. The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium, in patient with renal calculi. *Br J Urol.* 1975; 47: 237-42.
19. Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J. Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology.* 1998; 52: 750-55.
20. Ibarz L, Ruiz Marcellan FJ: Aspectos históricos y epidemiología de la litiasis renal. *Urol Integr Invest.* 1997; 2: 363.
21. CP inmark AS de estudios y Estrategias. Estudio sobre la urolitiasis en España. Asociación española de Urología. Grupo de Urolitiasis. Promotor: Rousaud A. Supervisores: Rousaud A, Pedrajas A, Patrocinio: Centro de estudio Welcome España. CP Inmark SA de Estudios y Estrategias. Febrero. 1986.
22. Rousaud A: Prefacio. En *Urolitiasis: metodología diagnóstica y terapéutica.* Rousaud A y Barceló P Eds. Pulso ediciones. Barcelona. 1992
23. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R et al. Incidencia y prevalencia de la litiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007; 31: 511-20.
24. Hallson PC, Rose GA. Seasonal variations in urinary crystals. *Br J Urol.* 1977; 49: 227-84.
25. Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet.* 1975; 1: 1063-65.
26. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004; 328: 1420-24.

27. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996; 155: 839-43.
28. Medina López RA, Ribas Serna J, García Matilla F. Effects of water diuresis on the urinary pH of patients under relapsing lithiasis. *Actas Urol Esp.* 2003; 27: 361-69.
29. Qiang W, Ke Z. Water for preventing urinary calculi. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD004292.
30. Colussi G, De Ferrari ME, Brunati C, Civati G. Medical prevention and treatment of urinary stones. *J Nephrol.* 2000; 13: 65-70.
31. Goldfarb DS, Asplin JR. Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. *J Urol.* 2001; 166: 263-67.
32. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int.* 2003; 92: 765-68.
33. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol.* 2005; 174: 590-94.
34. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J.* 2006; 5: 23.
35. Fuss M, Pepersack T, Bergman P, Hurard T, Simon J, Corvilain J. Low calcium diet in idiopathic urolithiasis: a risk factor for osteopenia as great as in primary hyperparathyroidism. *Br J Urol.* 1990; 65: 560-63.
36. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 885-91.
37. Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 178: 2191-96.
38. Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107: 1191-4.

39. Suvachittanont O, Meksongsee LA, Dhanamitta S, Valyasevi A. The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, its possible relationships with the bladder stone disease. *J Med Assoc Thai.* 1973; 56: 645-53.
40. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002; 346: 77-84.
41. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE, Fitzsimons NJ, Borawski KM, Preminger GM. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 177: 1358-62.
42. Koff SG, Paquette EL, Cullen J, Gancarczyk KK, Tucciarone PR, Schenkman NS. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology.* 2007; 69: 1013-6.
43. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1980; 53: 15-30.
44. Sutor DJ, Wooley SE. Composition of urinary calculi by X-ray diffraction. Collected data from various localities. XV-XVII. Royal Navy; Bristol, England; and Dundee, Scotland. *Br J Urol.* 1974; 46: 229-232.
45. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: ethiology, diagnosis, and medical treatment. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, editors. *Campbell's Urology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002; 3287-9.
46. Sugimoto T, Funae Y, Rübber H, Nishio S, Hautmann R, Lutzeyer W. Resolution of proteins in the kidney stone matrix using high-performance liquid chromatography. *Eur Urol.* 1985; 11: 334-40.
47. Rahman MA, Rahman B, Perveen S. Studies on serum mucoproteins in patients with urinary calculi. *Biomed Pharmacother.* 1986; 4: 311-13.
48. Brown CM, Purich DL. Physical chemical processes in kidney stone formation. In: Coe FM, Flavin MJ, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 1992: 613-24.
49. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937; 105: 1009-27.

50. Carr RJ. Aetiology of renal calculi: micro-radiographic studies. In: Hodkinson A, Nordin BEC, editors. Renal Stone Research Symposium. London: J&A Churchill Limited; 1969: 123.
51. Kajander EO, Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra and extracellular calcification and stone formation. Proc Natl Acad Sci. 1998; 95: 8274-9.
52. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. Kidney Int. 1990; 37: 51-6.
53. Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S, Coe FL. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. J Clin Invest. 1987; 79: 782-7.
54. Hess B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. Am J Physiol. 1991; 260: F569-78.
55. Shiraga H, Min W, VanDusen WJ, Clayman MD, Terrell CH, Miner D et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 426-30.
56. Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. J Am Soc Nephrol. 1999; 10 Suppl 14: S385-8.
57. Ryall RL; Grover PK, Stapleton AMF, Tang Y. Effect of urinary prthrombin factor 1 on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine. Proceedings of AUA. J Urol. 1995; 153: 349.
58. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. Kidney Int. 1998; 53: 194-9.
59. Umekawa T, Kohri K, Amasaki N, Yamate T, Yoshida K, Yamamoto K et al. Sequencing of a urinary stone protein, identical to alpha-one antitrypsin, which lacks 22 amino acids. Biochem Biophys Res Commun. 1993; 193: 1049-53.

60. Malek RS, Boyce WH. Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. *J Urol.* 1977; 117: 336-41.
61. Meyer JL. Nucleation kinetics in the calcium oxalate-sodium urate monohydrate system. *Invest Urol.* 1981; 19: 197-201.
62. Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteric calculi. *JAMA.* 1939; 113: 1466-71.
63. Albright F, Reinfenstein EC. The parathyroid gland and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948.
64. Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13: 257-66.
65. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85-90.
66. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest.* 1974; 54: 387-400.
67. Coe FL, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press; 1992.
68. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1979 Feb 15; 300(7): 337-40. Holmes RP, Assimos DG, Goodman HO. Genetic and dietary influences on urinary oxalate excretion. *Urol Res.* 1998; 26: 195-200.
69. Pak CY. Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In: Resnick MI, Pak CI, editors. *Urolithiasis: a medical and surgical reference.* Philadelphia: WB Saunders; 1990: 79-88.
70. Rizzoli R, Bonjour JP. Management of disorders of calcium homeostasis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992; 6: 129-42.
71. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980; 302: 189-93.
72. Jenkins AD, Purnell DC, Scholz DA. Urolithiasis in primary hyperparathyroidism. *America Urological Association Meeting.* Kansas City; 1982.

73. Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am.* 1995; 79: 79-92.
74. Bell NH, Stern PH, Pantzer E, Sinha TK, DeLuca HF. Evidence that increased circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1979; 64: 218-25.
75. Danpure CJ, Jennings PR. Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with primary hyperoxaluria type 1. *Clin Sci.* 1988; 75: 315-22
76. Danpure CJ. Molecular and cell biology of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Investig.* 1994; 72: 725-7.
77. Williams HE, Smith LH Jr. Disorders of oxalate metabolism. *Am J Med.* 1968; 45: 715-35.
78. Chadwick VS, Modha K, Dowling RH. Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N Engl J Med.* 1973; 289: 172-6.
79. Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV. Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr.* 1986; 116: 455-60.
80. Robertson WG, Hughes H. Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis--new evidence from studies in the Arabian peninsula. *Scanning Microsc.* 1993; 7: 391-401.
81. Lancina Martin. Clínica y diagnóstico de litiasis urinaria. En: Jiménez Cruz, Rioja Sanz, editores. *Tratado de Urología.* Barcelona: Prous Science; 2006: 1459-504.
82. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975; 1: 930-2.
83. Menon M, Mahle CI. Prevalence of hiperoxaluria in "idiopathic" calcium oxalate urolithiasis: relationship to other metabolic abnormalities. *Congress of American Urological Association.* Las Vegas: 1983.
84. Pak CY. Citrate and renal calculian update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 371-7.

85. Preminger GM, Baker S, Peterson R. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lith Stone Dis.* 1989; 1: 22-25.
86. Wikström B, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Johansson G, Ljunghall S. Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers. A proposal for clinical classification and investigation. *Klin Wochenschr.* 1983; 61: 85-90.
87. De Luca HF. The vitamin D hormonal system: implications for bone disease. *Hosp Pract.* 1980; 15: 57-63.
88. Menon M, Mahle CJ. Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol.* 1983; 129: 1158-60.
89. Ciftçioğlu N, Björklund M, Kuorikoski K, Bergström K, Kajander EO. Nanobacteria: an infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int.* 1999; 56: 1893-8.
90. García Cuerpo E, Olavi Kajander E, Ciftçioğlu N, Lovaco Castellano F, Correa C, González J et al. Nanobacteria. Un modelo experimental de neo-litogénesis. *Arch Esp Urol Harnett JD.* 2000; 53: 291-303.
91. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM, Parfrey PS, Walsh EA, Prabhakaran VM et al. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine.* 1991; 70: 345-59.
92. Tiselius HG, Larsson L. Calcium phosphate: an important crystal phase in patients with recurrent calcium stone formation?. *Urol Res.* 1993; 21: 175-80.
93. Yu TF. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol.* 1981; 126: 424-30.
94. Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 424-31.
95. Herring LC. Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. *J Urol.* 1962; 88: 545-62.
96. Sharma RN, Shah I, Gupta S, Sharma P, Beigh AA. Thermogravimetric analysis of urinary stones. *Br J Urol.* 1989; 64: 564-6.
97. Nemoy NJ, Staney TA. Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones". *JAMA.* 1971; 215: 1470-6.

98. Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol.* 1984; 132: 365-6.
99. Vela R. Control farmacológico del cólico nefrítico. *Bol Fund Jiménez Díaz*, 1982; 1: 47-52.
100. Ammons WS. Primate spinothalamic cell responses to ureteral occlusion. *Brain Res.* 1989; 496: 124-30.
101. Solé FJ, Quintanilla B. Fisiopatología quirúrgica de la litiasis renal. En: Pinto, B, editores. *Litiasis renal*. Barcelona: Salvat; 1976: 80-95.
102. Pedrajas A, Arrabal M, Miján J, Rodríguez T. Epidemiología de la litiasis en la provincia de Granada. *Arch Esp Urol.* 1984; 37: 491-501.
103. Lancina JA. Tratamiento del cólico nefrítico. En: Arrabal M, Lancina JA, García M, editores. *Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria*. Madrid: Ene; 1990: 189-96.
104. Menon M, Resnick M. Urinary lithiasis and Endourology. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology 8th Edition*. Philadelphia: WB. Saunders; 2002: 3539-623.
105. Vela R. Estudio urodinámico del tracto urinario superior. Diagnóstico de la obstrucción. En: *Jornada de iniciación a la urodinamia*. Centro Ramón y Cajal. Madrid: Editorial Reycosa; 1984: 29-45.
106. Gillenwater JY, Westervelt FB Jr, Vaughan ED Jr, Howards SS. Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. *Kidney Int.* 1975; 7: 179-86.
107. Naber KG, Madsen PO. Renal function in chronic hydronephrosis with and without infection and the role of the lymphatics. An experimental study in dogs. *Urol Res.* 1974; 2: 1-9.
108. Ross JA. One thousand retrograde pyelograms with manometric pressure records. *Br J Urol.* 1959; 31: 133-40.
109. Rose JG, Gillenwater JY, Wyker AT. The recovery of function of chronically obstructed and infected ureters. *Invest Urol.* 1975; 13: 125-30.

110. Dalet F. El binomio litiasis infección. Dos lados de una historia continua. En: Dalet F, Del Río J, editores. Infecciones Urinarias. Barcelona: Pulso; 1987: 97-116.
111. Thornbury JR, Parker TW. Ureteral calculi. *Semin Roentgenol.* 1982; 17: 133-39.
112. Vrtiska TJ, Hattery RR, King BF, Charboneau JW, Smith LH, Williamson B Jr et al. Role of ultrasound in medical management of patients with renal stone disease. *Urol Radiol.* 1992; 14: 131-38.
113. Kaude JV, Williams JL, Wright PG, Bush D, Derau C, Newman RC. Sonographic evaluation of the kidney following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Ultrasound Med.* 1987; 6: 299-306.
114. Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, Ozkaynak C, Karaali K, Kabaalioglu A et al. Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *Eur Radiol.* 1998; 8: 212-17.
115. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG et al. Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. *Radiology.* 1995; 194: 789-94.
116. Older RA, Jenkins AD. Stone disease. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 215-29.
117. Smith RC, Verga M, McCarthy S, Rosenfield AT. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1996; 166: 97-101.
118. Bell TV, Fenlon HM, Davison BD, Ahari HK, Hussain S. Unenhanced helical CT criteria to differentiate distal ureteral calculi from pelvic phleboliths. *Radiology.* 1998; 207: 363-67.
119. Mostafavi MR, Ernst RD, Saltzman B. Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography. *J Urol.* 1998; 159: 673-75.
120. Saussine C, Roy C, Jacqmin D, Bollack C. Importance of MRI in hydronephrosis caused by acute or chronic ureteral obstruct. Prospective study. *Helv Chir Acta.* 1992; 59: 459-63.

121. Preminger GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol.* 1989; 141: 760-63.
122. Arrabal M, Lancina JA. Patogenia. Estudio metabólico y bacteriológico. En: Arrabal M, Lancina JA, García M, editores. *Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria.* Madrid: Ene; 1990: 26-43.
123. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR et al. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol.* 2003; 169: 465-69.
124. Lancina Martín JA, García Freire C, Busto Castañón L, Picallo Sánchez J, González Martín M. Sarcoidosis and urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 1995; 48: 234-39.
125. Consensus Conference. Prevention and treatment of kidney stones. NIH Consensus Statement Online. 1988; 7: 1-23.
126. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P et al. Urolithiasis. Guidelines, European Association of Urology. 2007: 2-80.
127. Lycklama A, Nijeholt GA, Tan HK, Papapoulos SE. Metabolic evaluation in stone patients in relation to extracorporeal shock wave lithotripsy treatment. *J Urol.* 1991; 146: 1478-481.
128. Pak CY. Southwestern Internal Medicine Conference: medical management of nephrolithiasis a new, simplified approach for general practice. *Am J Med Sci.* 1997; 313: 215-19.
129. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F et al. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron.* 1999; 81: 31-37.
130. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 534-40.
131. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005; 293: 455-62.
132. Siener R, Schade N, Nicolay C, Von Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol.* 2005; 173: 1601-05.

133. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1422-25.
134. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol.* 1993; 150: 310-12.
135. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP Jr, Duncan D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 25-33.
136. Conte A, Grases F, Costa A. Dieta, intoxicaciones y fármacos litógenos. En: Lancina JA, Arrabal M, editores. *Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria.* Vision Net. 2004. 172-90.
137. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 255-68.
138. Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Allegri F, Guerra A, Maggiore U et al. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 1051-64.
139. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1996; 156: 907-09.
140. Kessler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1020-23.
141. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation *BJU Int.* 2003; 92: 765-68.
142. Rotily M, Léonetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000; 57: 1115-23.

143. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9: 642-49.
144. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int*. 2003; 91: 758-67.
145. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol*. 2001; 40: 362-71.
146. Tiselius HG. Advisory Board of European Urolithiasis Research and EAU Health Care Office Working Party for Lithiasis. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int*. 2001; 88: 158-68.
147. Yendt, E.R. Commentary: Renal calculi twenty years later. *J Lith Stone Dis* 1990; 2: 164-72.
148. Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol*. 1978; 235: 492-506.
149. Cohanin M, Yendt ER. Reduction of urine oxalate during long-term thiazide therapy in patients with calcium urolithiasis. *Invest Urol*. 1980; 18: 170-73.
150. Zerwekh JE, Pak CY. Selective effects of thiazide therapy on serum 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism*. 1980; 29: 13-17.
151. Schwartz BF, Bruce J, Leslie S, Stoller ML. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J Endourol*. 2001; 15: 233-35.
152. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol*. 1988; 139: 679-84.
153. Wilson DR, Strauss AL, Manuel MA. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res*. 1984; 12: 39-40.
154. Favus MJ, Coe FL. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1980; 53: 265-71.

155. Tiselius HG, Larsson L, Hellgren E. Clinical results of allopurinol treatment in prevention of calcium oxalate stone formation. *J Urol.* 1986; 136: 50-53.
156. Fellström B, Backman U, Danielson BG, Holmgren K, Johansson G, Lindsjö M, et al. Allopurinol treatment of renal calcium stone disease. *Br J Urol.* 1985; 57: 375-79.
157. Coe FL, Raisz L. Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. *Lancet.* 1973; 1: 129-31.
158. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1983; 24: 392-403.
159. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1553-58.
160. Mitwalli A, Ayiomamitis A, Grass L, Oreopoulos DG. Control of hyperoxaluria with large doses of pyridoxine in patients with kidney stones. *Int Urol Nephrol.* 1988; 20: 353-59.
161. Ahlstrand C, Sandvall K, Tiselius H.G. Prophylactic treatment of calcium stone formers with hydrochlorothiazide and magnesium. In: Tiselius HG, editors. *Renal stones-aspects on their formation, removal and prevention. Proceedings of the Sixth European Symposium on Urolithiasis.* University Hospital: Linköping; 1995: 195-97.
162. Rodman JS, López ML. Diagnosis and treatment of uric acid calculi. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney stones. Medical and surgical management.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 973-89.
163. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 135-48.
164. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol.* 2002; 168:1307-14.
165. Hesse A, Tiselius HG, Jähnen A. Uric acid stones. In: *Urinary stones diagnosis, treatment and prevention of recurrence.* Basel: Karger; 2002. 73-91.

166. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 1986; 30: 422-28.
167. Chaussy CH, Eisenberger F, Warnner F. The use of waves for destruction of calculi without direct contact. *Urol Res.* 1976; 4: 175.
168. Chaussy CH, Schmidt E, Forsmann B, Brendel W. Contact free renal stone destruction by means of shock waves. *Eur Surg Res.* 1979; 11: 36.
169. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982; 127: 417-20.
170. Chaussy CH, editor. *Extracorporeal shock wave lithotripsy: New aspects in the treatment of kidney stone disease.* Basel: Karger; 1982.
171. Ruiz Marcellán FJ, Ivarz Servio L. Litotricia por ondas de choque. Indicaciones y resultados. *Actas Urol Esp.* 1986; 10: 247-54.
172. Spirnak P, Resnick M. Extracorporeal shock wave lithotripsy. In: Resnick M, Pak C, editors. *Urolithiasis. A medical surgical reference.* W.B. Philadelphia: Saunders; 1990: 321-61.
173. Zhong P, Preminger GM. Mechanisms of differing stone fragility in extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol.* 1994; 8: 263-68.
174. Rousaud Barón A. ¿La litotricia nos ha hecho olvidar el estudio metabólico del paciente litiásico? En: *Patologías urológicas de siempre: Ayer, hoy y mañana;* 17-24.
175. Ruiz Marcellán FJ, Ibarz Servio L, Gancedo Rodríguez V, Cabré Fabre P, Mauri Cunill A, Monteserrat Orri V. Litotricia extracorpórea por ondas de choque. Nuestra experiencia en los primeros 1000 pacientes. *Actas Urol Esp.* 1987; 11: 120-27.
176. Chaussy CH, Schmiedt E, Fuchs G, Brendel W. *Extracorporeal shock wave lithotripsy.* Basel; Karger, 1986.
177. Delvecchio FC, Preminger GM. Management of residual stones. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 347-54.

178. NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-50.
179. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001; 285: 785-95.
180. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002; 359: 1761-67.
181. Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz Curiel M, editores. *Actualización en osteoporosis.* Madrid: Editorial FHOEMO; 2001: 3-11.
182. De Laet C, Reeve J. Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe. In: R. Marcus D, Feldman J, Kelsey editors. *Osteoporosis.* San Diego: Academic Press; 1996: 585-97.
183. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Suiza: Technical report series. Ginebra.. 1994.
184. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporotica en una serie de 5,195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin.* 2004; 123: 85-89.
185. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone Rremodelling. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. 46-57.
186. Dempster SW. New concepts in bone remodeling. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dinamics of bone and cartilage metabolism.* San Diego: Academic Press; 1999; 261-73.
187. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 332: 305-11.
188. Tanaka Y, Morimoto I, Nakano Y, Okada Y, Hirota S, Nomura S et al. Osteoblasts are regulated by the cellular adhesión through ICAM-1 and VCAM-1. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1462-69.

189. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999; 45: 1353-58.
190. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21: 115-37.
191. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003; 423: 349-55.
192. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 15-24.
193. Khosla S. Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology.* 2002; 143: 4161-64.
194. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul; 85: 2355-63.
195. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 905-913.
196. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337-42.
197. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med.* 2005; 83: 170-79.
198. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318-25.
199. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003; 22: 6267-76.
200. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254-59.

201. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 1227-33.
202. Lee SC, Coan BS, Bouxsein ML. Tibial ultrasound velocity measured in situ predicts the material properties of tibial cortical bone. *Bone.* 1997; 21: 119-25.
203. Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML, Myers ER. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int.* 1995; 56: 206-09.
204. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.
205. Whyte MP. Sclerosing bone disorders In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 367-83.
206. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM et al. Fluoride NEJM Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990; 322: 802-09.
207. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr et al. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988; 81: 1804-09.
208. Cummings SR. The paradox of small changes in bone density and reductions in risk of fracture with raloxifene. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949: 198-201.
209. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom.* 2004; 7: 255-61.
210. Cummings SR. How drugs decrease fracture risk: lessons from trials. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2: 198-200.
211. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002; 112: 281-89.

212. Gomez Alonso C, Diaz Curiel M, Hawkins Carranza F, Pérez Cano R, Díez Perez A. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 714-20.
213. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003; 349: 327-34.
214. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Min Res.* 2003; 18: 1012-19.
215. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 2297-304.
216. Goldstein S. Bone quality: a biomechanical perspective in bone quality. Wath is it and can we measure it. Proceedings of the Bone Quality meeting. Bethesda: ABMSR; 2005.
217. Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. *Osteoporos Int.* 2003; 14: S1-S2.
218. Heaney R. Is the paradigm shifting? *Bone.* 2003; 33: 457-64.
219. Hodgkinson R, Currey JD. Separate effects of osteoporosis and density on the strength and stiffness of human cancellous bone. *Clin Biomech.* 1993; 8: 262-68.
220. Hou FJ, Lang SM, Hoshaw SJ et al. Human vertebral body apparent and hard tissue stiffness. *J. Biomech.* 1998; 31: 1009-1015.
221. Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis Int.* 2002; 13: 97-104.
222. Van Rietbergen B, Huiskes R, Eckstein F, Ruegsegger P. Trabecular bone tissue strains in the healthy and osteoporotic human femur. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1781-88.
223. Burr DB. Microdamage and bone strength. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 67-72.

224. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-50.
225. Wang X, Shen X, Li X, Mauli Agrawal C. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 2002; 31: 1-7.
226. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling? *Bone*. 2004; 35: 1-3.
227. Dempster DW. Bone remodeling. In: Coe FL, Favus MJ, editors. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002: 315.
228. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem*. 1999; 45: 1353-358.
229. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 15: 745-51.
230. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 919-23.
231. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1993; 9: 72-75.
232. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 107-13.
233. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1185-194.
234. Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Van der Perre G, Dequeker J. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 1439-43.
235. Lochmüller EM, Eckstein F, Kaiser D, Zeller JB, Landgraf J, Putz R et al. Prediction of vertebral failure loads from spinal and femoral dual-energy X-ray

- absorptiometry, and calcaneal ultrasound: an in situ analysis with intact soft tissues. *Bone*. 1998; 23: 417-24.
236. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 527-34.
237. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*. 1995; 5: 389-409.
238. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27: 267-88.
239. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2006; 9: 4-14.
240. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound?. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 321-30.
241. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G et al. ESOPPO Study Group. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 237-44.
242. Hernández JL, Marin F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S et al. ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74: 357-65.
243. Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int*. 2004; 15: 190-95.
244. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 963-68.

245. Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Guerra GM et al. GIUMO Study Group. Postmenopausal women with colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. *J Clin Densitom.* 2005; 8: 430-35.
246. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 413-18.
247. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003; 32: 83-113.
248. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: A 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta.* 2005; 356: 67-75.
249. Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M. Comité Scientifique du GRIIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2005; 72: 26-31.
250. Blumsohn A. The use of biochemical markers of bone turnover to monitor response to therapy: statistics and logic. In: Richard Eastell, editor. *Bone Markers.* London: Martin Dunitz; 2001: 159-66.
251. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 394-401.
252. Pak CY. Medical management of nephrolithiasis. *J Urol.* 1982; 128: 1157-164.
253. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol.* 1976; 10: 154-56.
254. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med.* 1980; 69: 19-30.
255. Pak CY. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. In: Coe FL, editor. *Hypercalciuric status. Pathogenesis, consequences and treatment.* Orlando: Grune & Stratton; 1984: 205-20.

256. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:1383-88.
257. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron.* 1996; 73: 557-60.
258. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1525-32.
259. Tugcu V, Ozbek E, Aras B, Ozbay B, Islim F, Tasci AI. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. *Urol Res.* 2007; 35: 29-34.
260. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int.* 72: 17-19.
261. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328: 833-38.
262. Lemann J Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Coe FL, Favus MJ: Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press 1992: 685-706.
263. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991; 39: 1193-205.
264. Bataille P, Charransol G, Gregoire I, Daigre JL, Coevoet B, Makdassi R et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol.* 1983; 130: 218-23.
265. Cvijetic S, Füredi-Milhofer H, Babic-Ivancic V, Tucak A, Galic J, Dekanic-Ozegovic D. Bone mineral density loss in patients with urolithiasis: a follow-up study. *Arch Med Res.* 2002; 33: 152-57.

266. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest.* 1966; 45: 1608-614.
267. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol.* 1992; 262: 442-48.
268. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 1383-388.
269. Thomson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med.* 1986; 164: 104-112.
270. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S et al. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int.* 1988; 43: 61-6.
271. Wark JD, Larkins RG, Eximan JA, Martin TJ. Prostaglandins and 25 hydroxy vitamin D1a hydroxylase. In: Norman AN, editor. *Vitamin D, Basic Research and its Clinical Application.* Berlin: Walter de Gruyter; 1977: 563-66.
272. Weisinger JR. Bone loss in hypercalciuria: cause or consequence? *Am J Kidney Dis.* 1999; 3: 46-48.
273. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest.* 1993; 91: 661-67.
274. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994; 367: 284-87.
275. Tefekli A, Tok A, Altunrende F, Barut M, Berberoglu Y, Müslümanoğlu AY. Lifestyle and nutritional habits in cases with urinary stone disease. *J Turkish Urol.* 2004; 3: 339-47.
276. Gur A, Sarac AJ, Nas K, Cevik R. The relationship between educational level and bone mineral density in postmenopausal women. *BMC Fam Pract.* 2004; 5: 18-21.

277. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Müller G, Coe BJ, Parks JH et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2003; 63: 662-9.
278. Jergas MD, Genant HK. Radiology of Osteoporosis. In: Favus, MJ, editors. Primer on the metabolic bone diseases and disorders on mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 1999: 160-69.
279. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1893-898.
280. Melton III LJ, Crowson CS, Khosla S, Wilson DM, O'Fallon WM. Fractures risk among patients with urolithiasis: A population based cohort study. *Kidney Int.* 1998; 53: 459-64.
281. Tsuji H, Umekawa T, Kurita T, Uemura H, Iguchi M, Kin K, et al. Analysis of bone mial density in urolithiasis patients. *Int J Urol* 2005; 12: 335-39.
282. Yamazaki k, Kushida K, Sano M, Inoue T. Application of ultrasound bone densitometry of the os calcis for diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 359-65.
283. Agren M, Karellas A, Leahey D. Ultrasound attenuation at the calcaneous: a sensitive and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1991, 48: 240-44.
284. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, La Manna G et al. Bone mass loss in calcium stone formers: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; 16: 260-66.