



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON
NEFROLITIASIS EN LA CLÍNICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES SIGLO XXI.”

TESIS QUE PRESENTA

DR. JUAN CARLOS CORDOVA AGUILAR

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESOR

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

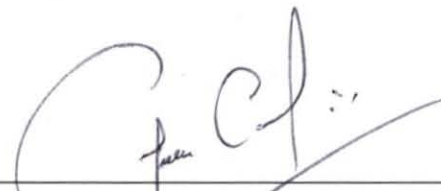
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON
NEFROLITIASIS EN LA CLÍNICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI."




DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI


DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZALEZ VIRLA
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 24 de mayo de 2019

M.C. Baldomero Jose Gregorio Gonzalez Virla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS ATENDIDOS EN LA CLINICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-073

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Juan Carlos Córdova Aguilar y María Leticia Aguilar Tovar por su apoyo incondicional, su amor y su presencia a lo largo de toda mi preparación académica. También al apoyo, paciencia y lealtad de hermanos Paola y Daniel Alberto.

Agradezco también a mis compañeros de residencia por todos los momentos vividos a lo largo de este periodo de tiempo y sobre todo el aprendizaje bidireccional.

A mis asesores quienes me apoyaron desde el inicio, demostraron amabilidad y un gran soporte al momento de llevar a cabo este proyecto.

No menos importante, agradecer la preparación académica, enseñanzas y consejos de mis maestros a lo largo de la residencia.

Por último, a mi alma máter, la Universidad Nacional Autónoma de Chiapas que me abrió las puertas desde el inicio de la licenciatura.

ALUMNO

Dr. Juan Carlos Córdova Aguilar

Matrícula IMSS: 98254644

Matrícula UNAM: 518210302

Correo: kubito1989@gmail.com Teléfono: 9631138733

Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Matrícula 99375194

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: baldogonzal@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

INVESTIGADOR ASOCIADO:

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Matrícula 99379784

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

DATOS DE LA TESIS

TITULO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI”

No. PAGINAS: 91

AÑO: 2019

NUMERO DE REGISTRO: R-2019-3601-073

CONTENIDO

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
JUSTIFICACIÓN	38
OBJETIVOS	39
OBJETIVOS GENERALES.....	39
OBJETIVOS ESPECIFICOS	39
MATERIAL Y MÉTODOS	40
CRITERIOS DE SELECCIÓN	41
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	42
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	46
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
FACTIBILIDAD	47
ASPECTOS ÉTICOS	47
RESULTADOS	48
DISCUSIÓN	69
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS	88
ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	88
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	89

RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI”.

Antecedentes. La nefrolitiasis es un trastorno frecuente a nivel mundial, tanto en países económicamente desarrollados y subdesarrollados existe una prevalencia similar con una variación entre un 8-19% en hombres y un 3-5% en mujeres, siendo posible que esta prevalencia sea infraestimada debido a que existe de un 30 a un 46% de pacientes portadores de litiasis que no manifiestan sintomatología y son diagnosticados incidentalmente mediante ultrasonografía. En México se existen pocos estudios epidemiológicos de la urolitiasis. Otero et. al. reportaron que este padecimiento comprende 13% de todas las hospitalizaciones por enfermedad renal en el ámbito nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social (9). Una encuesta transversal realizada en este último estado durante 1996 arrojó que hasta un 44% de la población tiene antecedente familiar. Numerosos factores determinan la prevalencia de cálculos, como edad, sexo y distribución geográfica. La incidencia es máxima en la cuarta y quinta décadas de la vida y la prevalencia aumenta con la edad hasta la séptima década de la vida aproximadamente.

Objetivo: Determinar las características clínicas y radiológicas de los pacientes con nefrolitiasis atendidos en la clínica de metabolismo del calcio del servicio de endocrinología del HECMNSXXI.

Material y métodos: Se realizará un estudio observacional transversal descriptivo sobre las características clínicas y radiológicas de los pacientes con nefrolitiasis enviados a la clínica del metabolismo del calcio del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo establecido entre el mes de octubre de 2018 y junio de 2019. Se realizará revisión de expedientes de forma retrospectiva para la captura de la información y posteriormente se procederá al análisis de los resultados.

Análisis estadístico: Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo con la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se establecerá con un valor de $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 15.0.

Resultados: Se analizaron datos de 85 pacientes con enfermedad litiásica renal, el rango de edad entre los 40 y 70 años represento el 80% de nuestra población, el género predominante fue el femenino. Las características clínicas se determinaron por la presencia de sobrepeso (45.9%), obesidad (25.9%), prediabetes (36.5%) diabetes (9.4%), dislipidemia (68%) con predominio de la hipertrigliceridemia (52%), hiperuricemia (41.2%). El antecedente familiar de enfermedad litiásica se detectó en el 18% de la población. Las comorbilidad que se estudiaron fueron las de hipertensión arterial (17.6%) y enfermedad renal crónica (65.9%). En cuanto a las alteración del eje calcitropo se encontró en primer lugar la elevación de PTHi (84.7%), en segundo lugar, la hipercalciuria (75.3%). En cuanto a las características radiológicas, únicamente se pudo analizar a los litos de oxalato de calcio, que fue el lito que se presento con más frecuencia (93%), con tamaño promedio de 4 mm y unidades Hounsfield de 747 UH. El mecanismo fisiopatológico que más se identificó fue el hiperparatiroidismo primario (76.5%) cuya etiología más frecuente fue el adenoma paratiroideo (48.2%), en segundo lugar, la hiperplasia paratiroidea (23.5%) y en tercer lugar al carcinoma paratiroideo (7.1%). En cuanto al tratamiento hay una alta necesidad de terapia quirúrgica (74%).

Discusión y conclusión: Se documentó el perfil metabólico tanto a nivel clínico como bioquímico de los pacientes que presentan enfermedad litiásica renal, así también como las alteraciones más frecuentes en el eje calcitropo en relación con las etiologías más frecuentes y que se expresan como enfermedad litiásica. En cuanto a la caracterización radiológica fue posible su análisis en forma parcial ya que nos vimos limitados por la disponibilidad de pruebas de imagen, a pesar de ello el análisis de los subgrupos permitió documentar la presencia de la existencia de daño a órgano diana, la localización de los procesos litiásicos y la determinación de tamaño y densidad por imagen, en un futuro podría tratar de correlacionarse dichas variables con los pronósticos de funcionalidad renal y otras complicaciones renales o quirúrgicas que faciliten el desarrollo de herramientas predictivas. Conocer las características de nuestra población puede abrir el camino para el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan desarrollar nuevas herramientas diagnósticas o la creación de guías clínicas basadas en evidencia de tratamiento, tanto médicas como quirúrgicas que permitan mejorar la tasa libre de cálculos de nuestros pacientes y poder realizar estudios aleatorizados prospectivos que permitan dar solidez a nuestra práctica.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

La nefrolitiasis es un trastorno frecuente a nivel mundial, datos obtenidos de estudios epidemiológicos muestran que tanto en países económicamente desarrollados de Occidente y subdesarrollados a nivel mundial existe una prevalencia similar con una variación entre un 8-19% en hombres y un 3-5% en mujeres (1), siendo posible que esta prevalencia sea infraestimada debido a que existe de un 30 a un 46% de pacientes portadores de litiasis que no manifiestan sintomatología y son diagnosticados incidentalmente mediante ultrasonografía (6). Tan solo en Estados Unidos en el año 2000 causó dos millones de consultas médicas con un coste anual estimado de entre 2.000 y 5.500 millones de dólares (7) y su prevalencia ha tenido un incremento acelerado acorde al National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) pasando de un 6.3% en 1994 a un 8.8% 13 años después (8).

En México se han efectuado pocos estudios epidemiológicos de la urolitiasis. Otero y colaboradores reportaron que este padecimiento comprende 13% de todas las hospitalizaciones por enfermedad renal en el ámbito nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social (9). Otra encuesta nacional efectuada en este mismo instituto reportó una prevalencia de 2.4 casos de urolitiasis/10 000 habitantes derechohabientes, y menciona a los estados de Yucatán, Puebla y Quintana Roo como áreas endémicas, de las cuales Yucatán tuvo la prevalencia más elevada con 5.8 casos/10 000 derechohabientes (3). Una encuesta transversal realizada en este último estado durante 1996 arrojó que hasta un 44% de la población tiene antecedente familiar y una prevalencia que se correlaciona estrechamente con la dureza extrema del agua empleada para el consumo humano (2).

Numerosos factores determinan la prevalencia de cálculos, como edad, sexo y distribución geográfica. La incidencia es máxima en la cuarta y quinta décadas de la vida y la prevalencia

aumenta con la edad hasta la séptima década de la vida aproximadamente (12). Usualmente se describía una mayor prevalencia de los cálculos renales en los hombres con un ratio hombre-mujer de 1.7:1 en población estadounidense, pero actualmente se ha observado un incremento acelerado en población femenina que la ha situado en un ratio hombre-mujer de 1.3:1 en la última década y de los cuales se ha asociado probablemente a factores de riesgo relacionados con el estilo de vida como lo son la diabetes y la obesidad (1). En Estados Unidos, los afroamericanos, los latinoamericanos y los asiáticos tienen una probabilidad mucho más baja de tener cálculos que los blancos (1,8). La prevalencia de los cálculos renales varía regionalmente, en un estudio que abarcó más de 40 000 hombres entre los 45 y 70 años, el riesgo de haber tenido un historial de litiasis renal fue de un 13 a un 31% menor en las regiones del Atlántico medio y noroeste, respectivamente, comparadas con regiones sureste de Estados Unidos (13). Un segundo estudio confirmó esta variación regional, pero descubrió que las diferencias se redujeron considerablemente después del ajuste de la temperatura, la luz solar y el consumo de bebidas (10). Además del sexo, la raza, la edad, el grupo étnico y la clase socioeconómica, los trastornos asociados con el síndrome metabólico fueron predictivos de litiasis renal (8), en México se logró demostrar que la obesidad y las alteraciones metabólicas en lugares de alta prevalencia de litiasis urinaria, como el estado de Yucatán, eran un factor de riesgo importante, si bien se hace hincapié en la necesidad de realizar investigaciones futuras en donde se pueda incluir a un número mayor de personas provenientes de un mayor número de centros hospitalarios, de manera que permita una representación más precisa de lo que ocurre en ese estado y el país (11).

ETIOPATOGENIA

Los cálculos pueden estar formados por oxalato cálcico y fosfato cálcico, ácido úrico, fosfato amónico de magnesio también llamado estruvita o cistina, solos o combinados. Diversos mecanismos patógenos determinan el tipo de cálculo formado. Los cálculos sintomáticos suelen localizarse en los túbulos y en el sistema colector renal, pero también son frecuentes en los uréteres y en la vejiga (4). La tasa de recidiva de los cálculos de oxalato cálcico es del 50% aproximadamente a los 5 a 10 años y la de los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita es más alta (12).

Saturación urinaria

En la litogénesis urinaria participa la formación de solutos en fase sólida. Si tomamos el oxalato de calcio como ejemplo, el equilibrio se consigue cuando las concentraciones de oxalato y calcio en la disolución y la cantidad de cristales de oxalato de calcio bañados por dicha solución se mantienen constantes. El producto del calcio ionizado libre y la concentración de oxalato en dicha solución en equilibrio se denomina producto de solubilidad en equilibrio. La solubilidad es la concentración del complejo oxalato de calcio en la solución, que es de alrededor de $6,2 \mu\text{mol/l}$. La solubilidad del PCa (brushita; fase inicial de la formación del complejo) es de alrededor de $0,35 \mu\text{mol/l}$ y para el ácido úrico de $520 \mu\text{mol/l}$. Cuando el producto de la actividad del ion libre desciende por debajo del producto de solubilidad, los cristales se disuelven; y se dice que esta solución está infrasaturada. Un producto de actividad de ion libre más elevado que el producto de solubilidad da lugar a un estado sobresaturado y produce el crecimiento de los cristales. Cuando los cristales se eliminan de una solución saturada en equilibrio y se añaden calcio y oxalato para elevar el producto de actividades iónicas por encima del producto de solubilidad, el producto de actividad elevado habría dado lugar al crecimiento de los cristales preformados, en caso de encontrarse

presentes. Sin embargo, en ausencia de una fase sólida preexistente no aparecerán cristales nuevos. Una solución sobresaturada y metaestable es aquella en la que se produce el crecimiento de cristales preformados, pero en la que no aparece una nueva fase sólida. Si se aumenta el producto de actividad aún más añadiendo más calcio y oxalato, en algún momento se formarán nuevos cristales. El producto de las actividades iónicas ha alcanzado el producto de formación, denominado también límite superior de la metaestabilidad. Por encima del producto de formación, una solución cambia de metaestable a inestable, y la cristalización es inevitable. La orina es infrasaturada, metaestable o inestable respecto al Oxalato de calcio o a los cristales de PCa (4, 22).

Los cálculos se forman mediante procesos de nucleación homogénea o heterogénea. En la nucleación homogénea, la sobresaturación progresiva acaba finalmente con la formación de conglomerados pequeños por la agregación de moléculas idénticas. Estos conglomerados aumentan de tamaño para formar una fase sólida permanente o cristales. La nucleación heterogénea se refiere a la formación de cristales sobre la superficie de un tipo de cristal diferente o sobre otras sustancias distintas, como las células. In vivo, este tipo de nucleación es más frecuente que la nucleación homogénea porque los cristales se forman con un nivel más bajo de sobresaturación en presencia de una fase sólida, después, los cristales pequeños pueden agregarse en cálculos más grandes con repercusión clínica. Los cristales se anclan por lo general al epitelio tubular renal, esto permite más tiempo para aumentar de tamaño, este anclaje de los cristales se produce en las papilas renales, sobre zonas de fosfato cálcico intersticial presente en forma de apatita denominada placas de Randall. Los cristales de apatita pueden originarse en la membrana basal de las células tubulares en el asa estrecha de Henle y se extienden al intersticio sin dañar las propias células ni ocupar la luz de los túbulos. Una combinación de cristal de apatita y de material orgánico se extiende desde la membrana basal tubular del asa de Henle hasta la superficie uroepitelial papilar, donde los

cristales de oxalato cálcico u otros cristales pueden adherirse y formar cálculos. Si el cálculo rompe este anclaje en la superficie urotelial, se transporta en la orina a través del uréter y al interior de la vejiga. Si el cálculo es pequeño (generalmente ≤ 5 mm de diámetro) puede pasar con molestias mínimas; sin embargo, si ha crecido mucho, este desplazamiento puede ser muy doloroso, y si el cálculo tiene suficiente tamaño puede obstruir el uréter por completo, anulando la función de ese riñón.

Un factor importante en la aparición de cálculos renales puede ser la ausencia de una concentración o de una actividad adecuada de los inhibidores de la cristalización en la orina. La uropontina, el pirofosfato, el citrato y la nefrocalcina son sustancias endógenas que inhiben la cristalización del calcio. Las diferencias en la cantidad o en la actividad de estos inhibidores son responsables de la variabilidad en la formación de cálculos entre personas con grados parecidos de sobresaturación urinaria.

Clínicamente, la mayoría de los médicos evalúan el potencial litógeno de la orina de los pacientes con cálculos midiendo la tasa de excreción de los elementos formadores de cálculos principales en masa por unidad de tiempo (p. ej., miligramos o milimoles en 24 h). Sin embargo, está claro que el grado de sobresaturación determina mejor el potencial litógeno de la orina. En la actualidad hay programas informáticos que calculan la saturación a partir de las concentraciones de distintos elementos en la orina y del pH urinario (p. ej., Quest Diagnostics y Litholink son laboratorios comerciales que miden la excreción de iones en la orina y calculan la sobresaturación) y determinan con más precisión el riesgo de formación de cálculos. Cualquier estimación de la saturación media infravalora la sobresaturación máxima, que puede favorecer la formación de cálculos, debido a las variaciones horarias en la excreción de agua y solutos a lo largo del día. (5)

CÁLCULOS DE CALCIO

El Oxalato de calcio es el componente más frecuente de los cálculos renales en todo el mundo, representando aproximadamente el 70-80% de los cálculos renales, mientras que los cálculos de PCa suponen un porcentaje inferior de aproximadamente un 15% (8). Se realizó un estudio sobre la composición de los cálculos renales en el National Veteran Administration Crystal Identification Center (15), la comparación con un estudio previo demostró el aumento de la incidencia (%) de cálculos de oxalato cálcico (OxCa) y brushita entre 1996 y 2003. Además, con cada episodio litiásico recurrente, aumentó la incidencia de cálculos de fosfato cálcico (%) y disminuyó la de cálculos de oxalato de calcio (15). Los factores subyacentes del cambio de composición de los cálculos son desconocidos pero una evaluación retrospectiva de 1.201 pacientes formadores de cálculos a lo largo de las 3 últimas décadas ha demostrado que, con el paso del tiempo, el aumento de la incidencia de cálculos de fosfato cálcico coincide con un aumento del pH urinario y con un aumento de la cifra de tratamientos de litotricia por ondas de choque (16), sin embargo, todavía no se ha determinado si existe una relación de causalidad entre la litotricia, el pH urinario y el riesgo de formación de cálculos (4). Existe un gran número de factores metabólicos, anatómicos, urinarios y dietéticos que predisponen al desarrollo de litos de calcio (17).

Hiper calciuria

La hiper calciuria es la alteración metabólica más prevalente en los pacientes con urolitiasis cálcica, observándose en el 60% de los adultos con cálculos de calcio (38). La hiper calciuria ha sido definida de formas distintas, existen dos definiciones que han tratado de abstraer los elementos de relevancia, pero cada una tiene sus limitaciones (18).

1. Excreción urinaria de calcio mayor a 250 mg/día en mujeres y mayor a 300 mg/día en hombres. De cualquier forma, no existe una justificación clara que explique, desde la

perspectiva de la formación de litos, el por qué al hombre se le permite tener mayor excreción de calcio que las mujeres. Los puntos de corte utilizados en estudios de investigación publicados y laboratorios clínicos varían sustancialmente, con algunos que utilizan el mismo valor para ambos sexos, manteniendo cifras de referencia tales como 200 mg/día o mayores.

2. La excreción urinaria de calcio mayor de 4 mg/kg por día es otra definición. El problema con esta definición es que permite a las personas con mayor peso tener más calcio en la orina que los individuos más ligeros. Si bien esto puede ser apropiado desde un punto de vista del balance de calcio, no tiene sentido en el proceso de formación de litos renales. Dado que el volumen de orina no aumenta con el aumento de peso, una excreción de calcio urinario normal, acorde a este criterio, en una persona más pesada daría lugar a una mayor concentración de calcio en la orina (y un mayor riesgo).

Un problema adicional con estas definiciones es que el riesgo de formación de litos aumenta con el aumento de excreción de calcio por encima de 100 mg/día, no en un valor de umbral arbitrario (19).

Aunque el término hiper calciuria idiopática ha sido utilizado para denotar el calcio urinario elevado, independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente, la hiper calciuria puede ser más precisamente clasificada según el sitio de trastorno metabólico primario:

- A nivel de intestino por absorción de calcio excesiva o hiper calciuria absorptiva
- A nivel de riñón por disminución de la reabsorción tubular renal de calcio también conocida como hiper calciuria renal
- A nivel de hueso por aumento de la desmineralización ósea conocida como hiper calciuria resorptiva (17).

En una cepa genética de ratas formadoras de cálculos hiper calciúricos, la hiper calciuria puede estar causada por un número excesivo de receptores de vitamina D intestinales que

ocasionan un trastorno generalizado del transporte de calcio a todos los órganos de transporte de calcio, como el riñón, el intestino y el hueso (20). En el ser humano, observaciones recientes indican que la hipercalciuria idiopática puede ser un trastorno general de la homeostasis del calcio con alteración de la regulación del transporte de calcio (21).

Homeostasis del calcio

La homeostasis urinaria de calcio está regulada en el tubo digestivo, los riñones y el hueso por la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25(OH)₂D. Alrededor del 99% del calcio en el cuerpo está en el mineral óseo. La resorción y la formación ósea diaria, que, en adultos sanos sin embarazo ni osteoporosis debe ser igual, permiten intercambiar menos del 1% del calcio óseo con el del líquido extracelular. Tanto la PTH como la 1,25(OH)₂D a concentraciones altas estimulan la liberación de calcio del mineral óseo mediante resorción ósea por osteoclastos. La entrada neta de calcio en el líquido extracelular se consigue mediante absorción desde el tubo digestivo, que se produce mediante mecanismos dependientes e independientes de la 1,25(OH)₂D. Aunque la PTH no tiene efecto directo en la absorción intestinal de calcio, una concentración alta de PTH estimula la producción de 1,25(OH)₂D que a su vez aumenta la absorción. El aumento de la concentración sérica de calcio y de 1,25(OH)₂D inhibe las glándulas paratiroideas, y disminuye la secreción de PTH. Alrededor del 60% del calcio en el líquido extracelular no está unido a proteínas y se filtra libremente por los glomérulos renales. Alrededor del 80-85% de esta cantidad se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal. La mayor parte del calcio restante se reabsorbe en la rama ascendente del asa de Henle y en los túbulos corticales distales mediante estimulación de la PTH. En última instancia, estos mecanismos reabsortivos producen una excreción urinaria de calcio inferior al 2% de la carga filtrada diaria de calcio. En adultos sanos sin osteoporosis, la excreción urinaria de calcio (y el

calcio eliminado en el sudor) se iguala con la absorción intestinal neta de calcio, excepto durante el embarazo y la lactancia (5).

Mecanismos posibles de hipercalcemia idiopática

La alteración de la regulación del transporte intestinal, renal u óseo de calcio puede causar hipercalcemia. Por ejemplo, la absorción excesiva de calcio por el tubo digestivo provoca un aumento transitorio del calcio sérico. Este aumento del calcio sérico inhibe la secreción de PTH que, junto con el incremento de la carga filtrada de calcio que llega a los riñones, provoca hipercalcemia. El exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tiene un efecto parecido de aumentar la absorción intestinal de calcio, pero también produce entrada de calcio en el líquido extracelular por aumento de la resorción ósea. La consecuencia es hipercalcemia incluso con una alimentación pobre en calcio o ayuno nocturno. El exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe también la secreción de PTH, lo que disminuye todavía más la reabsorción tubular renal de calcio. Si un defecto primario de la reabsorción de calcio causa hipercalcemia, se produce un descenso de la concentración sérica de calcio que estimula la síntesis de PTH y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incrementa la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. La pérdida renal de calcio persiste incluso con una alimentación pobre en calcio o ayuno nocturno. La hipercalcemia puede estar causada también por un defecto de la reabsorción renal de fosfato. La hipofosfatemia resultante aumenta la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que estimula la absorción intestinal de fósforo y de calcio. El aumento de la concentración sérica de calcio y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la síntesis y la liberación de PTH. El aumento de la carga filtrada de calcio en presencia de inhibición de la PTH causa hipercalcemia. El incremento de la resorción ósea por una $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ excesiva aumenta la concentración sérica de calcio, que a su vez disminuye todavía más la producción de PTH. El aumento de la carga filtrada de calcio en estas circunstancias produce hipercalcemia (21).

Lemann (29) recopiló los resultados de numerosos estudios de balance de calcio en pacientes con hipercalciuria idiopática y en controles normocalciúricos, y normalizó los resultados del consumo de calcio. Halló que la absorción intestinal de calcio era significativamente más alta en los pacientes con hipercalciuria idiopática. Coe et al. recopilaron también datos de estudios de balance metabólico publicados y compararon la absorción intestinal neta de calcio con la excreción urinaria de calcio en adultos hipercalciúricos y normocalciúricos (30). También hallaron un aumento de la absorción intestinal de calcio en los pacientes con hipercalciuria idiopática, pero observaron que la excreción urinaria de calcio era todavía más alta, lo que provocaba un balance neto negativo de calcio en estos pacientes. Aunque estos datos confirman que el aumento de la absorción intestinal de calcio interviene probablemente en la patogenia de la hipercalciuria idiopática, los investigadores no consiguieron aclarar si este es el defecto principal o si es secundario a otra alteración, como una alteración de la regulación primaria de la reabsorción tubular renal de calcio. Otros expertos señalaron que el aumento de la absorción intestinal de calcio combinado con un descenso de la reabsorción renal de calcio indica un defecto más generalizado en la homeostasis del calcio. No obstante, el hallazgo de un aumento de la absorción de calcio hace que el incremento de la resorción ósea de calcio sea un mecanismo primario improbable de la hipercalciuria idiopática, porque el aumento de la resorción ósea disminuiría la absorción intestinal de calcio mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

En la mayoría de los estudios publicados, los pacientes con hipercalciuria idiopática tienen una concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ más alta que los pacientes control normocalcémicos (21,31). Kaplan et al. (31) determinaron que la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es más alta que los valores de referencia en alrededor de un tercio de los pacientes con hipercalciuria idiopática y que la absorción intestinal de calcio era inapropiadamente alta respecto a la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Estos estudios apoyan la absorción intestinal de calcio

mediada por 1,25(OH)₂D o un defecto primario en la reabsorción tubular de calcio como mecanismo principal de la hipercalcemia en la hipercalcemia idiopática. La concentración de PTH en pacientes con hipercalcemia idiopática es normal o ligeramente más baja que en los controles (32,33). Este hallazgo va en contra de una disminución de la reabsorción tubular renal de calcio como defecto principal en la hipercalcemia idiopática, porque con este mecanismo la hipercalcemia causaría una concentración sérica de calcio baja y una estimulación de la secreción de PTH. Este hallazgo tampoco apoya la hipótesis de que un aumento de la concentración de PTH sea el estímulo para el incremento de la concentración sérica de 1,25(OH)₂D observado en muchos estudios. Sin embargo, es coherente con los otros mecanismos posibles de la hipercalcemia idiopática.

Ingesta de calcio

Existen diversos estudios extensos que han evaluado la asociación entre factores dietéticos y el riesgo de litiasis renal. El papel del calcio de la dieta como factor de riesgo fue valorado en algunos estudios observacionales prospectivos que demostraron que la ingesta de una cantidad baja de calcio en la dieta se asocia con un mayor riesgo de sufrir litiasis renal en las mujeres y en los hombres jóvenes (23,24). Por el contrario, la toma de suplementos de calcio se asoció con un riesgo más elevado de litiasis renal únicamente en las mujeres de edad avanzada (25). La asociación epidemiológica entre una cantidad baja de calcio en la dieta y la litiasis urinaria es consistente con los hallazgos de un estudio controlado aleatorizado en hombres hipercalcémicos con urolitiasis cálcica (27).

Hiperuricosuria

La hiperuricosuria como trastorno aislado se detecta en los formadores de cálculos cálcicos con mucha menos frecuencia que en combinación con otros trastornos metabólicos. La causa más frecuente de hiperuricosuria es la ingesta incrementada a través de la dieta debido a que el ácido úrico es el producto final en el metabolismo de las purinas. Muchas otras patologías adquiridas y hereditarias pueden culminar en hiperuricosuria, entre ellas incluidas la gota, los trastornos mielo y linfoproliferativos, mieloma múltiple, trastornos hemolíticos y hemoglobinopatías (17), incluso hasta aproximadamente un tercio de los pacientes presentan una sobreproducción endógena de ácido úrico y la restricción dietética no altera significativamente la excreción urinaria de la misma (40). Varios investigadores han demostrado una elevada frecuencia de cálculos de oxalato de calcio en pacientes con gota y litiasis renal. Se ha descrito una similitud estructural entre los cristales de ácido úrico, el urato sódico hidrogenado y el oxalato de calcio, atribuido al crecimiento de un cristal sobre el otro (40).

La producción de ácido úrico posee tres fuentes: la síntesis de novo, el catabolismo tisular y la carga de purinas de la dieta. De la carga diaria típica de ácido úrico, el 50% proviene de la síntesis de novo y el catabolismo tisular, y el resto proviene de la dieta (41). El aumento de la ingesta de purinas en la dieta se ha implicado en la mayoría de los pacientes con urolitiasis cálcica hiperuricosúrica (UCHU). Un estudio metabólico que comparaba a formadores de cálculos con urolitiasis cálcica hiperuricosúrica con individuos normales emparejados por edad y peso demostró que los pacientes formadores de cálculos ingieren una mayor cantidad de alimentos ricos en purinas, como carne, pescado y aves. Mediante estudios cinéticos se ha observado hiperproducción endógena de ácido úrico en aproximadamente un tercio de los formadores de cálculos con urolitiasis cálcica hiperuricosúrica que siguen dietas libres de purina. Alrededor de un tercio del ácido úrico sintetizado es excretado por el tracto intestinal, siendo el resto eliminado mediante uricólisis intestinal y el resto por el riñón. Sin embargo, la

reabsorción tubular renal defectuosa de ácido úrico no es responsable de la hiperuricosuria en esta población. En la mayoría de los mamíferos, las purinas ingeridas se convierten en ácido úrico y a continuación en alantoína a través de una serie de reacciones enzimáticas que tienen lugar principalmente en los peroxisomas de las células hepáticas. Sin embargo, los humanos y los primates superiores carecen de uricasa funcional, la enzima que convierte el ácido úrico en alantoína, haciendo así que el ácido úrico sea el subproducto final del metabolismo de las purinas en estas especies (17).

Hipocitraturia

Un descenso en la excreción de inhibidores de la formación de cristales a nivel urinario es otro mecanismo que promueve el desarrollo de litos a nivel renal (42-46). Una sustancia que se considera un inhibidor principal de la formación de piedra es el citrato. El citrato urinario bajo puede aparecer aisladamente en formadores de litos o en combinación con otras anomalías urinarias incluyendo hipercalciuria e hiperoxaluria. La hipocitraturia se ha definido como la excreción de citrato en orina por debajo de 320 mg/día, pero como con todos los factores urinarios, esta definición es algo arbitraria, y la asociación con el riesgo de formación de litos es continua (47). El citrato actúa a nivel del lumen tubular mediante la combinación con el calcio para formar un complejo no disociable pero sí soluble. Como resultado hay menos calcio libre disponible para combinarse con el oxalato. Además, el citrato aparentemente inhibe el importante proceso de aglomeración de cristales, en el cual los cristales de oxalato cálcico se combinan para consolidarse en litos (48). Los datos sugieren que los niveles bajos de citrato en orina también pueden tener una base genética, ya que un estudio encontró una asociación directa entre los polimorfismos del gen del cotransportador de sodio-citrato renal y la excreción de citrato (49). Otro factor importante que puede limitar la excreción de citrato mejorando su reabsorción proximal es la acidosis metabólica crónica

inducida por diarrea crónica, acidosis tubular renal (completa o incompleta), la administración de inhibidores de la anhidrasa (incluyendo fármacos antiepilépticos como topiramato y zonisamida) o derivación urinaria ureteral. Una caída en la excreción de citrato también puede ser inducida por una dieta alta en proteínas animales (50), un entorno en el que la generación de ácido está incrementado. Las dietas ricas en proteínas, aunque aún son populares para la pérdida de peso, pueden tener efectos adversos sustanciales en la concentración de citrato urinario. Del mismo modo, una dieta baja en frutas y verduras puede resultar en potasio urinario bajo, que se correlaciona con excreción de citrato de orina (51).

Los trastornos clínicos asociados con un cuadro de hipocitraturia importante pueden dividirse en aquellos con o sin acidosis extracelular sistémica. La acidosis tubular renal distal es la causa más importante de hipocitraturia y se observa con frecuencia en los pacientes con urolitiasis recurrente (52-56). Otras situaciones asociadas con la acidosis sistémica incluyen el tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica (57,58), el ejercicio físico vigoroso (59) y los estados de diarrea crónica (60-62).

La hipocitraturia también puede encontrarse en estados normobicarbonatémicos, como la acidosis tubular renal distal incompleta, la insuficiencia renal crónica, la acidosis metabólica crónica leve, las dietas ricas en proteínas y el tratamiento con tiazidas con hipopotasemia, el hiperaldosteronismo primario, el consumo elevado de sal y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (63-67). En relación con estos trastornos, se ha demostrado en modelos experimentales animales, y hasta cierto grado en humanos, que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen el pH intracelular o reducen la secreción de hidrógeno en el túbulo proximal. Además, los datos de los experimentos en ratas han demostrado que una reducción marcada del potasio corporal produce una regulación al alza de la reabsorción renal de citrato en la membrana apical del túbulo proximal debido a la abundancia de transportadores (68).

Ingesta de oxalato

Un estudio epidemiológico que empleó un cuestionario sobre la frecuencia con la que consumían ciertos alimentos los hombres, las mujeres jóvenes y las mujeres de edad avanzada demostró que la ingesta de oxalato no se correlacionaba con la litiasis renal (28). Se debe ser cauto a la hora de extraer conclusiones de dichos estudios negativos teniendo en cuenta las limitaciones del cuestionario, la heterogeneidad de la causalidad entre los formadores de cálculos y la magnitud del efecto del oxalato de la dieta.

En el pasado se consideraba esencial determinar si un paciente con hipercalciuria idiopática tenía tendencia a una absorción intestinal de calcio excesiva (hipercalciuria absortiva) o una excreción renal excesiva (pérdida renal) (34,35). Los pacientes con una excreción renal de calcio excesiva se trataban con diuréticos tiazídicos y los pacientes con predominio del defecto de absorción, se trataban con una alimentación pobre en calcio. Coe et al. (33) subrayaron la validez de esta medida en un estudio en el que 24 pacientes con hipercalciuria idiopática y 9 controles recibieron una alimentación pobre en calcio (2 mg/kg/día) durante más de 1 semana. Los análisis de sangre y orina mostraron una concentración sérica de calcio normal, un descenso ligero de la concentración de PTH en los pacientes con hipercalciuria idiopática y ausencia de diferencia en la concentración de 1,25(OH)2D. El hallazgo sorprendente fue que, mientras todos los pacientes control normocalciúricos excretaron menos calcio del que consumieron con la alimentación pobre en calcio, 16 de los 24 pacientes con hipercalciuria idiopática tenían una excreción urinaria de calcio superior al consumo de calcio. Por tanto, la mayoría de los pacientes con hipercalciuria idiopática que reciben una alimentación pobre en calcio tenían un balance neto de calcio negativo. No hubo una demarcación nítida entre los pacientes que excretaron una cantidad excesiva de calcio y los que no, sino que la excreción urinaria de calcio presentaba una evolución uniforme continua

entre los pacientes con y sin hipercalciuria idiopática en los que no había una influencia aparente de las hormonas calcémicas. Desde la perspectiva terapéutica, estos hallazgos han dejado tanto la necesidad de distinguir clínicamente los mecanismos de la hipercalciuria idiopática en el ser humano como la prescripción de una alimentación pobre en calcio en estos pacientes. Esta modificación de la alimentación es importante porque una dieta pobre en calcio puede causar un descenso peligroso de la densidad mineral ósea, sobre todo en las mujeres (33, 36, 21, 29). Una dieta pobre en calcio puede aumentar también la formación de cálculos recurrente (27, 37). Por tanto, la dieta pobre en calcio para prevenir la formación recurrente de cálculos en pacientes con hipercalciuria idiopática no tiene efectos beneficiosos y sí varios riesgos bien confirmados.

Genética de la hipercalciuria idiopática en el ser humano

La dificultad para determinar la genética de la hipercalciuria idiopática se debe, en parte, a los numerosos factores adicionales que influyen en la formación de cálculos, como la alimentación, el medio y el sexo. Se cree que la herencia no es recesiva ni está ligada al cromosoma X porque la mitad de los pacientes con hipercalciuria idiopática tienen un antecedente familiar de cálculos y los muchos que hay de sexo masculino tienen padres o hijos con este trastorno. Numerosos trastornos hereditarios monogénicos pueden producir hipercalciuria porque están causados por una variedad de mutaciones que provocan cambios en la regulación renal, ósea e intestinal de calcio y en el receptor detector de calcio en los riñones y en las glándulas paratiroides. Ante los indicios de que la hipercalciuria idiopática es un carácter complejo con varias vías para desarrollar el fenotipo de hipercalciuria, es más probable que sea un trastorno poligénico, con heterogeneidad de los locus y probablemente modificadores poligénicos. Aunque es posible que los esfuerzos para diagnosticar la causa exacta de la hipercalciuria idiopática en un paciente concreto no sean fundamentales desde

una perspectiva terapéutica, para los investigadores que intentan esclarecer la genética de la hipercalciuria idiopática es esencial determinar la causa de la hipercalciuria idiopática en una familia concreta.

Ingesta de proteínas

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación positiva entre el consumo de proteínas animales y la formación de cálculos en los hombres, no así en las mujeres (23,24,25). Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado, se observó que el consumo de una dieta pobre en proteínas animales y rica en fibra no reducía el riesgo relativo de litiasis renal recurrente en los formadores de cálculos de oxalato de calcio en comparación con aquellos a los que se pautó una ingesta elevada de líquidos (26). Sin embargo, la base fisiopatológica y los estudios metabólicos que apoyan la relación entre las proteínas de la dieta y el riesgo de litiasis es firme; un estudio intervencionista en el que se manipularon múltiples variables, incluyendo las proteínas de la dieta, demostró el beneficio de la restricción de proteínas (27).

CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Las piedras de ácido úrico representan de 5 a 10 por ciento de las piedras del tracto urinario en los Estados Unidos y Europa. Por el contrario, comprenden 40 por ciento o más de los cálculos en zonas con climas cálidos y áridos en los que la tendencia a un bajo volumen de orina y pH ácido de la orina promueven la precipitación de ácido úrico. El riesgo de los cálculos de ácido úrico y de oxalato del calcio aumentan en pacientes con gota (69).

Hiperuricosuria

La hiperuricosuria puede deberse a factores genéticos, metabólicos o dietéticos (70). La hiperuricosuria se observa en trastornos hereditarios raros, con mutaciones en las vías enzimáticas responsables de la producción de ácido úrico. Entre estos trastornos se encuentran la hiperactividad de la fosforribosil-sintetasa ligada al cromosoma X, el déficit de glucosa-6-fosfatasa autosómico recesivo y las glucogenosis de tipos III, V y VII (70, 71). Las presentaciones clínicas de estos trastornos son únicas y pueden acompañarse de un riesgo importante de artritis gotosa, litiasis renal e incluso insuficiencia renal. Entre las alteraciones bioquímicas se encuentran la elevación importante de la concentración de ácido úrico (10 mg/dl) y la excreción urinaria de ácido úrico igual o superior a 1.000 mg/día. Las manifestaciones de la enfermedad aparecen por lo general durante la infancia; aunque permanecen silentes hasta la pubertad. El manejo renal del ácido úrico es complejo y en él participan mecanismos de secreción y reabsorción (71). Una mutación inactivante del transportador de urato, URAT1, causa pérdida renal de ácido úrico, que resulta en hiperuricosuria, hipouricemia, cálculos renales de ácido úrico e insuficiencia renal aguda inducida por el ejercicio (71,72). Además, específicamente en la población sarda, un locus de un gen putativo localizado en el cromosoma 10q122 ha sido relacionado con la urolitiasis por ácido úrico. El gen putativo inculcado codifica una proteína hipotética con motivos de dedos de zinc, ZNF365, de función desconocida (73). La hiperuricosuria también se observa en situaciones de degradación tisular excesiva, asociada a neoplasias malignas y quimioterapia. Algunos fármacos hiperuricosúricos, como salicilatos a dosis elevadas, probenecid, agentes de radiocontraste y losartán, aumentan la excreción de ácido úrico, lo que aumenta el riesgo de formación de cálculos de ácido úrico. En la gran mayoría de los casos, sin embargo, no existen causas identificables de hiperuricosuria congénita o adquirida (30).

Diuresis baja

La diuresis baja aumenta la sobresaturación urinaria de todos los constituyentes formadores de cálculos (75). La reducción de volumen secundaria a la diarrea crónica en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria ejerce un papel importante sobre la formación de cálculos de ácido úrico. Se ha demostrado que un tercio de los cálculos se componen de ácido úrico, una incidencia más elevada que la descrita en la población general, de un 8-10% (76). Además, los cálculos de ácido úrico representan dos tercios de todos los cálculos en los pacientes sometidos a una ileostomía (76). En esta población, la diuresis baja, además de la aciduria debida a la pérdida de álcalis, son comunes (77).

pH urinario bajo

En la gran mayoría de los casos, la hiperuricosuria o la diuresis baja no son los factores inculpados. La litogénesis depende del pH urinario bajo. En conjunto, estos pacientes sufren, por defecto, urolitiasis por ácido úrico idiopática (UAUI). Este trastorno se debe a una orina inusualmente ácida, que es la única característica invariable en todos los pacientes con urolitiasis por ácido úrico idiopática (75).

CÁLCULOS DE CISTINA

La cistinuria es una causa genética de cálculos renales con una prevalencia promedio de 1 en 7000 nacimientos (78). Los litos de cistina se encuentran en 1 a 2 % de los formadores de piedra, aunque representan un mayor porcentaje de litos en niños, siendo aproximadamente un 5% (79). La cistinuria es un tema de estudio del Consorcio de Cálculos Renales Raros, una organización financiada por la Institutos de salud (NIH) de Estados Unidos en colaboración internacional, centrada en la investigación y la educación para mejorar el cuidado de estos pacientes. La cistinuria es un trastorno diferente de la cistinosis, que se caracteriza por la

acumulación de cistina intracelular y que conduce al síndrome de Fanconi y la insuficiencia renal progresiva.

Patogénesis

La cistina es un homodímero del aminoácido cisteína. Los pacientes con cistinuria tienen deterioro del transporte de cistina renal, con disminución de la reabsorción tubular proximal de cistina filtrada, resultando en una mayor excreción de cistina urinaria y nefrolitiasis por cistina (79-81). El transportador de cistina también promueve la reabsorción de aminoácidos dibásicos, incluyendo ornitina, arginina, y lisina, estos compuestos son solubles por lo que un aumento en su excreción urinaria no conduce a la formación de litos. El transporte intestinal de cistina también está disminuido, pero el resultado es de importancia clínica incierta.

Clasificación

Anteriormente, la cistinuria se clasificaba según la cantidad de cistina excretada por los padres del niño afectado. En ese sistema de clasificación fenotípica, los pacientes se clasificaron como tipo I si los padres excretan cantidades normales de cistina y tipos II o III si la excreción de cistina parental estaba elevada (II) o moderadamente (III) aumentada. Sin embargo, con la identificación de los genes responsables de este trastorno específicamente SLC3A1 Y SLC7A9, se introdujo una clasificación genotípica de la cistinuria (82-85). Ni la clasificación fenotípica o la genotípica parece ser pertinente con respecto al curso clínico en pacientes con cistinuria.

Casi todos los casos de cistinuria son contabilizados por mutaciones en dos genes. Los productos proteínicos de los dos los genes se asocian entre sí en la membrana apical del túbulo proximal y en el intestino.

1. Defectos en SLC3A1 – Este gen codifica el rBAT, una proteína requerida para la expresión normal del transportador del aminoácido en su localización apropiada ubicada en la membrana apical del epitelio afectado. Si bien esta proteína no es sí misma un transportador del soluto, cuando está mutado, la falta de expresión de este en el epitelio afectado conduce a un desequilibrio del transporte de la cistina y de otros aminoácidos dibásicos. Los pacientes que son homocigotos para esta mutación se denominan tipo A. En la mayoría de los casos, los pacientes con cistinuria tipo A también tienen lo que anteriormente se llamaba el fenotipo tipo I, lo que significa que sus padres tienen excreción de cistina normal.
2. Defectos en SLC7A9 – Este gen codifica el transportador de aminoácidos, boAT. Cuando esta proteína es defectuosa, su aparición en la membrana apical, suponiendo que el rBAT es normal, no conduce a una reabsorción normal del aminoácido. Los pacientes homocigotos se clasifican como tipo B (85). En la mayoría de los casos, los pacientes con cistinuria B tiene padres con niveles elevados de cistina urinaria (pero que raramente forman litos). Estos pacientes fueron llamados previamente tipo II o tipo III en la más vieja clasificación, juntos estos dos fenotipos también se conocían como "no tipo I". La base genética para separar a los pacientes con el tipo II y el tipo III no son evidentes. Dado que los progenitores de estos pacientes con cistinuria de tipo B tiene aumentado la excreción de cistina, este genotipo debe considerarse un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta para la nefrolitiasis. Los heterocigotos a veces pueden formar piedras si el volumen de orina es bajo o si la ingesta de proteínas es alta.

CÁLCULOS INFECCIOSOS

Este tipo de cálculos no se forma por defectos intrínsecos del paciente sino por la presencia de una infección urinaria. Los cálculos de estruvita ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) suponen un pequeño porcentaje de todos los cálculos renales y a menudo también contienen carbonato de apatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{CO}_3$. Estos cálculos crecen con rapidez, se ramifican, aumentan de tamaño y ocupan el sistema colector renal formando cálculos coraliformes. Las bacterias causantes son aquellas que degradan la urea. El tratamiento médico de estos cálculos es difícil. Incluso con tratamiento quirúrgico, los fragmentos restantes que contienen las bacterias causantes de la infección sirven de nido para que vuelva a producirse el crecimiento rápido del cálculo. El rápido crecimiento característico de estos cálculos, su capacidad para recidivar y ser causa de morbilidad y mortalidad ha dado lugar al término cálculos tumorales. Los cálculos de estruvita son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, debido principalmente a la incidencia más elevada de infecciones de las vías urinarias en las primeras. La estasis urinaria crónica o las infecciones predisponen a los cálculos de estruvita, por lo que los factores predisponentes son la edad avanzada, la vejiga neurogénica, las sondas urinarias permanentes y las alteraciones anatómicas de las vías urinarias. La presencia de cálculos de gran tamaño en orina alcalina infectada debe hacer sospechar al urólogo acerca de la posible presencia de estruvita. Debido a su crecimiento rápido potencial y a su elevada morbilidad, su detección precoz y su tratamiento resultan fundamentales (87,88).

Durante las infecciones por microorganismos productores de ureasa, de manera simultánea se eleva en la orina la concentración de NH_4^+ , el pH y la concentración de carbonato. Tras el tratamiento antimicrobiano exitoso de la infección subyacente, la estruvita puede disolverse porque la orina por lo general se encuentra infrasaturada en relación con la estruvita (89). Sin embargo, la orina no se encuentra infrasaturada de carbonato de apatita, por lo que no es de

esperar que el tratamiento antimicrobiano exitoso disuelva este componente del cálculo. El que el cálculo se disuelva o no con un tratamiento antibiótico prolongado depende de la cantidad de carbonato de apatita que contenga. Aunque muchas bacterias (gramnegativas y grampositivas), Mycoplasma y levaduras pueden producir ureasa, la mayoría de las infecciones por microorganismos productores de ureasa son debidas a Proteus mirabilis. Además, Haemophilus, Corynebacterium y Ureaplasma spp. han sido identificados como causantes de cálculos de estruvita. Todas estas bacterias producen ureasa que degrada la urea y consigue elementos para satisfacer sus necesidades de nitrógeno (en forma de NH₃). El número de colonias puede ser bajo, por lo que se debe informar al laboratorio para que identifique todas las bacterias y determine el antibiograma, con independencia de que el número de unidades formadoras de colonias sea bajo. Si los urocultivos rutinarios son negativos, pero se sospecha un productor de ureasa, se debe pedir al laboratorio que realice cultivos de modo específico para Mycobacterium o Ureaplasma urealyticum, que también son ureasa-positivos (87).

DIAGNÓSTICO

Ocasionalmente, los pacientes pueden ser diagnosticados con nefrolitiasis asintomática cuando se realiza un examen por imagen del abdomen para otros fines o cuando se realiza un estudio de imagen de control en aquellos con una historial anterior de litiasis. La fase asintomática es más probable que persista en aquellos que nunca han tenido un episodio clínico de cólico renal. Un estudio de 107 pacientes con litiasis asintomática, por ejemplo, encontró que casi el 70 por ciento de los pacientes seguían siendo asintomáticos durante los 31 meses de seguimiento; se observó una asociación lineal entre el desarrollo de un acontecimiento sintomático y el número de piedras anteriores (90).

Síntomas

Los pacientes ocasionalmente se presentan después de haber arrojado sedimento o un lito. Los pacientes que forman litos de ácido úrico describen con frecuencia la excreción de sedimento, pero los litos del ácido úrico pueden también producir obstrucción aguda de la vía urinaria. Los síntomas pueden desarrollarse cuando las piedras pasan inicialmente de la pelvis renal al uréter. El dolor es el síntoma más común y varía de un dolor leve y apenas perceptible a la molestia que es tan intensa que requiere analgésico parenteral. El dolor por lo general crece y disminuye en severidad y se desarrolla en ondas o paroxismos. Los paroxismos de dolor severo generalmente duran de 20 a 60 minutos. Se cree que el dolor se produce principalmente por la obstrucción y la subsecuente distensión de la cápsula renal. Por lo tanto, el dolor debido a un cálculo renal típicamente resuelve rápidamente después del paso de la piedra.

El sitio de la obstrucción determina la ubicación del dolor, la obstrucción pélvica ureteral o renal superior conduce el dolor o sensibilidad hacia el flanco, mientras que una menor obstrucción ureteral causa dolor que puede irradiar al testículo/labio ipsilateral. La ubicación del dolor puede cambiar a medida que la piedra migra. Muchos pacientes familiarizados con los síntomas son capaces de predecir si la piedra ha pasado a través del uréter. Sin embargo, los litos que se ven afectados en su migración no pueden localizarse con certeza basándose únicamente en los síntomas. Además, una ubicación variable del dolor puede ser engañoso y ocasionalmente imitar un abdomen agudo o un aneurisma disecante. En algunos pacientes con lumbalgia crónica, el diagnóstico del cólico agudo puede ser difícil sin un examen por imagen.

La hematuria macroscópica o microscópica ocurre en la mayoría de los pacientes que presentan nefrolitiasis (pero también a menudo está presente en pacientes asintomáticos). Aparte de la excreción de un lito o sedimento, este es el único predictor más discriminante para litiasis renal en pacientes que se presentan con dolor unilateral del flanco. Un estudio, por ejemplo, encontró que, en el dolor agudo unilateral del flanco, la hematuria en asociación a una radiografía de abdomen sugestiva, los litos están presentes en un 90 por ciento de los pacientes que se presentan al departamento de emergencias (91). Por otro lado, la ausencia de hematuria cuando hay dolor agudo del flanco no excluye la presencia de nefrolitiasis (92,93). La hematuria no se detecta en aproximadamente 10 a 30 por ciento de los pacientes con nefrolitiasis (94, 95). Un factor que puede disminuir la sensibilidad de la hematuria es el intervalo desde el inicio de dolor agudo hasta el momento del examen de orina. En un estudio retrospectivo de más de 450 pacientes con ureterolitiasis aguda documentada con tomografía (CT), la hematuria estaba presente en un 95 por ciento en el día 1 y 65 a 68 por ciento en los días 3 y 4 (95).

Otros síntomas que se observan comúnmente incluyen náuseas, vómitos, disuria y urgencia. En los dos últimos las quejas ocurren típicamente cuando la piedra está situada en el uréter distal.

Complicaciones

La nefrolitiasis puede conducir a una obstrucción renal persistente, que podría causar daño si no se trata. Los cálculos en asta de ciervo en sí mismos no suelen producir síntomas a menos que la piedra obstruya el tracto urinario o produzca infección. Sin embargo, pueden conducir a insuficiencia renal durante los años subsecuentes si están presentes bilateralmente. Un

estudio halló que el deterioro de la función renal se produjo en el 28% de los pacientes con cálculos en asta de ciervo en un período de ocho años (96).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGEN

Cuando se sospecha clínicamente un diagnóstico de nefrolitiasis, la imagen de los riñones, los uréteres y la vejiga debe realizarse para confirmar la presencia de litiasis y evaluar los signos de obstrucción (por ejemplo, hidronefrosis). Si se detecta una piedra ureteral, el tamaño y la ubicación de la piedra se utilizan para predecir la probabilidad de pasaje espontáneo y guiar el manejo (97). Además, la densidad y la presencia de un lito en la tomografía computarizada a veces se puede utilizar para predecir su composición mineral, que es importante para iniciar el tratamiento. El paso reciente de un lito por el uréter se puede sugerir por la presencia de dilatación pieloureteral en el estudio de imagen.

Selección de la modalidad.

La tomografía computarizada del abdomen y la pelvis sin contraste realizado con dosis bajas de radiación son los protocolos de escaneo preferidos para la mayoría de los adultos con sospecha de nefrolitiasis. Si la tecnología de tomografía computarizada de dosis baja no está disponible, la tomografía computarizada abdominopélvica de dosis estándar o el ultrasonido renal y vesical son dos opciones de segunda línea para la imagen inicial. La elección entre la tomografía computarizada de dosis estándar y la ecografía se determina por consideraciones de exactitud diagnóstica, dosis de radiación acumulada en el tiempo, y la necesidad de planificación de tratamiento en caso de que el examen resulte positivo. Otras modalidades disponibles, pero de uso menos frecuente, para pacientes con sospecha de nefrolitiasis incluyen radiografía abdominopelvica, pielografía intravenosa y resonancia magnética del abdomen y la pelvis. Las mujeres que potencialmente podrían estar embarazadas deben

someterse a exámenes para el embarazo (es decir, una orina o un suero prueba de embarazo) antes de tomografía computarizada, radiografía abdominal o pielografía intravenosa.

La elección de la imagen debe incluir la consideración de lo siguiente:

- La tomografía computarizada del abdomen y pelvis sin contraste realizado con tecnología de escaneo con baja dosis de radiación es el examen preferido para la mayoría de los adultos, ya que detecta de forma fiable la hidronefrosis y demuestra mayor exactitud diagnóstica para la nefrolitiasis. Este examen está disponible en la mayoría de los sitios. Si es positivo, la tomografía computarizada también describe el tamaño y la ubicación de la piedra para planificar el tratamiento. También proporciona información precisa sobre el tamaño y el número de otras piedras en los riñones. Las razones para no realizar una tomografía computarizada de dosis baja, incluso si está disponible, serían:
 - Si la paciente está embarazada, la ecografía es la modalidad preferida.
 - Si el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m, o pesa más de 130 kg (hombre) o 115 kg (mujer), se realiza una tomografía computarizada de dosis estándar.
- Si no se dispone de tecnología de tomografía computarizada con baja dosis de radiación, la tomografía computarizada de dosis estándar sin contraste de abdomen y pelvis o el ultrasonido de los riñones y vejiga son dos alternativas de segunda línea. Ambos detectan de forma fiable hidronefrosis. En pacientes que han sufrido previamente nefrolitiasis o son propensos a someterse a múltiples exámenes por tomografía axial computarizada y en mujeres embarazadas, se prefiere el ultrasonido, ya que minimiza la dosis acumulada de radiación a lo largo del tiempo. Sin embargo, en comparación con la tomografía computarizada, el ultrasonido es menos sensible

para detectar litos y no proporciona mediciones fiables del tamaño o número de litos o su localización. Por lo tanto, muchos pacientes que inicialmente se someten una ecografía requerirán una tomografía computarizada de seguimiento para identificar litos o para guiar tratamiento.

- La tomografía computarizada no contrastada se prefiere sobre el ultrasonido en pacientes con masa corporal elevada o enfermedad renal terminal. El ultrasonido renal a cabecera del paciente se realiza en muchos departamentos de emergencias, si bien es seguida por tomografía computarizada para la mayoría de los casos que requieren intervención, esto no da lugar a demora en el cuidado.

Tomografía computarizada no contrastada

La tomografía computarizada del abdomen y la pelvis sin contraste detecta de forma fiable hidronefrosis y demuestra mejor rendimiento diagnóstico para la nefrolitiasis. Para la detección de cálculos ureterales, la sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada utilizando dosis de radiación convencional es mayor a 0,94 y 0,97, respectivamente (98-101). La tomografía computarizada realizada con protocolos de dosis bajas de radiación demuestra una exactitud de diagnóstico con sensibilidad y especificidad agrupadas de 0,97 (95% IC, 0,95 – 0,98) y 0,95 (95% CI, 0,92 – 0,97), respectivamente (98, 99, 102, 103).

La tomografía computarizada de dosis baja puede ser menos fiable para detectar cálculos pequeños (< 2 mm) y litos ureterales en pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC] > 30). Sin embargo, la sensibilidad para la detección de piedras > 3 mm no se altera con la reducción de la dosis en pacientes no obesos (104, 105). Para evaluar el tamaño de la piedra, los estudios tomográficos con dosis baja y dosis estándar producen mediciones equivalentes (106).

Por lo general, el contraste intravenoso no se administra, ya que disminuye la sensibilidad de detección de litos pequeños. Sin embargo, para la detección de cálculos > 3 mm, la tomografía computarizada con contraste demuestra una sensibilidad de 0,95 y es comparable con la tomografía computarizada sin contraste. Por lo tanto, si ya se ha realizado un examen de tomografía computarizada con contraste, esta es útil para detectar litos clínicamente significativos.

Determinación de los componentes litíasicos

El aspecto, la densidad y la ubicación de un lito en la tomografía computarizada pueden sugerir su composición. Por lo general, el ácido úrico, la cistina y las piedras de estruvita se pueden distinguir de los cálculos de oxalato cálcico. La densidad se mide en las unidades Hounsfield dibujadas en las regiones de interés obtenidas en la tomografía. Sin embargo, la tomografía computarizada no puede diferenciar las diversas formas de oxalato cálcico (es decir, dihidrato versus monohidrato) o distinguir el oxalato cálcico del fosfato cálcico (107, 108).

Ecografía de los riñones y la vejiga

El ultrasonido de los riñones y la vejiga detecta de forma fiable hidronefrosis y no implica radiación ionizante. Es la modalidad de imagen inicial preferida en el embarazo. En la práctica, donde no se dispone de tecnología de tomografía computarizada con baja dosis de radiación, el ultrasonido puede representar una alternativa razonable a la tomografía computarizada abdominopélvica de dosis estándar sin contraste. Este minimiza la dosis de radiación acumulada en pacientes sometidos a múltiples episodios de diagnóstico por imágenes para nefrolitiasis. El ultrasonido es menos sensible y demuestra una mayor variabilidad diagnóstica que la tomografía computarizada del abdomen y la pelvis sin

contraste para el diagnóstico de nefrolitiasis. El ultrasonido detecta 24 a 57 por ciento de los cálculos observados con tomografía computarizada (109). En consecuencia, a veces se realiza una tomografía computarizada después de una ecografía negativa si el índice de sospecha clínica sigue siendo alto. El ultrasonido es menos exacto que la tomografía computarizada al medir el tamaño de los litos y para definir la ubicación ureteral. Por lo tanto, un ultrasonido positivo a menudo conduce a una tomografía computarizada de seguimiento para permitir la planificación del tratamiento. El ultrasonido se ha comparado con la tomografía computarizada abdominopélvica de dosis estándar para el rendimiento diagnóstico y dosis de radiación acumulada a nivel poblacional.

Radiografía abdominal

No detecta hidronefrosis y es menos exacto que la tomografía computarizada para la detección y la localización de los litos. El examen permite mediciones del tamaño y se utiliza con mayor frecuencia ya sea solo o en combinación con ultrasonido. La radiografía abdominal detecta del 29 al 59 por ciento de los cálculos observados en la tomografía computarizada sin contraste (110, 111). La sensibilidad depende de un número de factores incluyendo la composición de la piedra, la localización, y el tamaño, así como la masa corporal del paciente y el contenido intestinal. Si bien se observan cálculos radiopacos grandes como calcio, estruvita y piedras de cistina, cálculos ácidos, así como litos pequeños (< 5 mm), que son radiolúcidos a nivel en la radiografía KUB (renal, uréter, y la vejiga). Existen falsos positivos, como flebolitos y calcificaciones vasculares que se confunden con cálculos renales, que limitan la especificidad del examen.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de los pacientes con nefrolitiasis atendidos en la clínica de metabolismo del calcio del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Siglo XXI?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefrolitiasis es un problema de salud que afecta aproximadamente a un 15% de la población en México. Por lo regular el primer médico de contacto que recibe a estos pacientes se enfoca en resolver el problema agudo obstructivo sin embargo no se profundiza en la etiología del lito, lo que evitaría posibles recurrencias. La nefrolitiasis de repetición puede progresar hasta el punto de causar un daño de la función renal importante e irreversible, y en algunos casos se puede llegar hasta la sustitución renal. Conocer las características de factores asociados a la nefrolitiasis permitirá implementar medidas preventivas que impidan la nueva formación de cálculos renales.

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de endocrinología contamos con una clínica del metabolismo del calcio en la que se atienden a pacientes predominantemente con hiperparatiroidismo primario y muchos de ellos cursan con hipercalciuria y concomitantemente con cálculos renales. Estos pacientes mejoran sus condiciones renales al curarlos del hiperparatiroidismo, sin embargo, existe una gran proporción de pacientes enviados principalmente del servicio de urología que son atendidos por nefrolitiasis de otras etiologías, conocer la causa o las características de estas nefrolitiasis permitirá que se puedan tomar medidas preventivas y evitará nuevos eventos terapéuticos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con enfermedad litiásica renal.
2. Determinar por ultrasonido o tomografía si se trata de cálculos radiopacos, únicos, múltiples, coraliformes, su densidad tomográfica, tamaño y localización anatómica en el tracto urinario.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la existencia de antecedentes heredofamiliares en los pacientes con enfermedad litiásica.
2. Determinar la frecuencia de comorbilidades asociadas a los pacientes con enfermedad litiásica renal.
3. Determinar la frecuencia de daño a órgano diana a nivel óseo de los pacientes con enfermedad litiásica renal.
4. Determinar las alteraciones bioquímicas presentes en el eje calciótropo de los pacientes con enfermedad litiásica renal.
5. Conocer las etiologías más frecuentes involucradas en el desarrollo de la hipercalcemia en pacientes con enfermedad litiásica renal.
6. Conocer la frecuencia de intervenciones quirúrgicas a las que son sometidos los pacientes diagnosticados con enfermedad litiásica renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

- DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio observacional transversal descriptivo.

- UNIVERSO DE TRABAJO. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

- POBLACIÓN BLANCO. Pacientes atendidos en la clínica de metabolismo del calcio del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- TAMAÑO DE LA MUESTRA. Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los pacientes que acudan a la consulta externa de endocrinología con diagnóstico de nefrolitiasis durante el periodo que comprende octubre de 2018 y junio de 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de nefrolitiasis mayores de 18 años.
2. Que cuenten con un estudio antropométrico y bioquímico completo para establecer la etiología de la nefrolitiasis.
3. Que cuenten con un estudio de imagen donde se observe las características de los cálculos renales (ultrasonido renal y/o tomografía computada).
4. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con imposibilidad de recolectar orina de 24 horas para el análisis bioquímico necesario (por ej. Uso de pañal).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no cuenten con los exámenes bioquímicos completos que permitan identificar la etiología de la nefrolitiasis.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
SEXO	Cualitativa dicotómica	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/mujer	Identificación oficial registrada en expediente.
EDAD	Cuantitativa continua	Años cumplidos desde el nacimiento.	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos.	Años	Documento oficial registrado en expediente.
PREDIABETES	Cualitativa dicotómica	Individuos cuyas niveles de glucosa no cumplen criterios de diabetes, pero son demasiado altos para ser considerados normales.	Glucosa sérica en ayuno entre 100 y 125 mg/dl o Hemoglobina Glucosilada entre 5.7 y 6.4%.	Miligramos/decilitro Mmol/mol	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
DIABETES	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce teniendo por característica valores de glucemia altos.	Glucosa sérica en ayuno de 8 horas por encima de 126 mg/dl o Hemoglobina glucosilada mayor igual a 6.5%.	Miligramos/decilitro Mmol/mol	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
CARGA GENÉTICA	Cualitativa dicotómica	Antecedente de litiasis en vía urinaria en familiar de primer grado.	Antecedente de litiasis en vía urinaria en familiar de primer grado.	Sí/No	Identificación oficial registrada en expediente.
HIPERTRIGLICERIDEMIA	Cuantitativa continua	Niveles de triglicéridos en suero elevados.	Niveles séricos de triglicéridos igual o mayor a 150 miligramos/decilitro.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HIPERCOLESTEROLEMIA	Cuantitativa continua	Niveles de colesterol total en suero elevados.	Niveles séricos de colesterol total mayor o igual a 200 mg/dl.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HDL BAJO	Cuantitativa continua	Niveles de colesterol de baja densidad bajos en suero.	Niveles de colesterol de baja densidad igual o por debajo de 40 mg/dl.	mg/d.	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
LDL ALTO	Cuantitativa continua	Niveles de colesterol de alta densidad elevados en suero.	Niveles de colesterol de alta densidad en suero mayor o igual a 160 mg/dl.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
DISLIPIDEMIA	Cualitativa dicotómica	Conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas.	Alteración en cifras séricas de lipoproteínas fuera del rango de normalidad.	Sí/No	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.

HIPERTENSION ARTERIAL	Cualitativa dicotómica	Niveles de presión arterial altas.	Medición de presión arterial por encima de 130/80 mmHg.	mmHg	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
SOBREPESO	Cualitativa dicotómica	Acumulación anormal de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Índice de Masa Corporal igual o superior a 25 kg/m ² .	kg/m ²	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
OBESIDAD	Cualitativa dicotómica	Acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Índice de Masa Corporal igual o superior a 30 kg/m ² .	kg/m ²	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HIPERURICEMIA	Cuantitativa continua	Niveles de ácido úrico por encima de lo normal.	Niveles de ácido úrico sérico por encima de 7 mg/dl.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	Cuantitativa ordinal	Grupo heterogéneo caracterizado por alteraciones en la estructura y función renal que se manifiestan de varias maneras dependiendo de la etiología.	Basados en los criterios KDIGO y según la Tasa de Filtrado Glomerular: Grado 1: TFG mayor o igual a 90 ml/min Grado 2: TFG de 60 - 89 ml/min Grado 3a: TFG de 45 – 59 ml/min Grado 3b: TFG de 30-44 ml/min Grado 4: TFG entre 15-29 ml/min Grado 5: TFG menor de 15 ml/min	ml/min	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS. Orina de 24 horas o cifra teórica calculada con fórmula de CKD-EPI.
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	Cuantitativa continua	Entidad clínica que se caracteriza por la producción autónoma de parathormona (PTH), en la cual hay hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores de PTH elevados o inapropiadamente normales cuyo origen es la hiperactividad glandular paratiroidea de forma primaria.	1.- Hipercalcemia: Calcio sérico por encima de 10.5 mg/dl. 2.- PTH intacta elevada: PTH intacta en suero mayor a 55 pg/ml. 3.- Hipercalciuria: Excreción urinaria de calcio arriba de 200 mg/día	Calcio: mg/dl PTH: pg/ml Calciuria: mg/día	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
CALCIO SÉRICO MÁXIMO	Cuantitativa continua	Nivel más alto de calcio en sangre.	Cifra de calcio sérico más elevada desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos (antes y después de la cirugía).	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HIPERCALCEMIA	Cuantitativa continua	Niveles séricos de calcio elevados	Calcio sérico por encima de 10.5 mg/dl.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.

HIPERCALCIURIA EN ORINA 24H	Cuantitativa continua	Niveles de calcio urinario en orina de 24h por encima del punto de corte	Excreción de calcio en orina de 24h por encima de 200mg/día.	mg/día	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
FÓSFORO SÉRICO MÍNIMO	Cuantitativa continua	Nivel más bajo de fósforo en sangre.	Cifra de fósforo sérico más baja desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos (antes y después de la cirugía).	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HIPOFOSFOREMIA	Cuantitativa continua	Niveles de fósforo en suero por debajo del valor normal.	Fósforo sérico por debajo de 4 mg/dl.	mg/dl	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
HIPERFOSFATURIA	Cuantitativa continua	Niveles de excreción de fósforo urinario por encima del punto de corte	Excreción de fósforo en orina de 24h por encima de 1100 mg/día.	mg/día	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
PTH INTACTA MÁXIMA	Cuantitativa continua	Nivel más alto de hormona paratiroidea activa en sangre.	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa (48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal) más elevada desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el tratamiento quirúrgico.	pg/ml	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
VITAMINA D3 MÍNIMA	Cuantitativa continua	Nivel más bajo de vitamina d en sangre.	Cifra de vitamina d sérica más baja desde la confirmación diagnóstica de HPP hasta el momento de la captura de datos.	ng/ml	Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
PROTEINURIA	Cuantitativa continua	Excreción de proteínas en orina	Excreción de proteínas en orina de 24h por encima de 150 mg en 24h		Registro electrónico de resultados de laboratorio, IMSS.
OSTEOPENIA	Cuantitativa dicotómica	Enfermedad esquelética crónica y progresiva caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, disminución de la fortaleza del hueso, fragilidad ósea y consecuente incremento del riesgo de fractura.	En mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años: t score igual o menor de -1.5 A -2.5 por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso, notas de evolución médica y reporte de densitometría.

OSTEOPOROSIS	Cualitativa dicotómica	Enfermedad esquelética crónica y progresiva caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, disminución de la fortaleza del hueso, fragilidad ósea y consecuente incremento del riesgo de fractura.	En mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años: t score menor de -2.5 por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso, notas de evolución médica y reporte de densitometría.
TAMAÑO LITO	Cuantitativa continua	Dimensión longitudinal medida en milímetros de la estructura litiásica	Medida en milímetros determinada por TAC o USG	Milímetros	Identificación oficial registrada en expediente.
UNIDADES HUMSFIELD DE LITO	Cuantitativa continua	Medida de densidad litiásica por imagen tomográfica	Medida en unidades Hounsfield de la estructura litiásica obtenida en la imagen tomográfica	Hounsfield	Identificación oficial registrada en expediente.
MECANISMO DE LITIASIS	Cualitativa nominal	Mecanismo fisiopatológico que origina los litos	1.- Hiperparatiroidismo primario 2.- Hipercalcemia Idiopática Familiar 3.- Hipovitaminosis D 4.- Hipocitraturia 5.- Infeccioso 6.- Hiperuricemia 7.- Desconocido		Identificación oficial registrada en expediente.
TIPO DE LITO	Cualitativa continua	Componente mineral del lito	1.- Oxalato de calcio 2.- Estruvita 3.- Ácido Úrico 4.- Desconocido		Identificación oficial registrada en expediente.
SITIO ANATOMICO DE LITIASIS	Cualitativa nominal	Estructura anatómica de la vía urinaria en donde se aloja el o los litos	1.- Pelvis renal 2.- Uréter 3.- Vejiga		Identificación oficial registrada en expediente.
TIPO DE TRATAMIENTO	Cualitativa dicotómica	Tratamiento médico ya sea farmacológico, quirúrgico o ambos	1.- Farmacológico 2.- Quirúrgico 3.- Ambos		Identificación oficial registrada en expediente.
TRATAMIENTO UROLÓGICO	Cualitativa nominal	Tratamiento urológico para extracción de litos	1.- Litotricia 2.- Nefrolitotomía 3.- Ureterolitotomía 4.- Nefrectomía		Identificación oficial registrada en expediente.
CAUSA DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	Cualitativa nominal	Mecanismo fisiopatológico que origina el hiperparatiroidismo primario	1.- Adenoma 2.- Carcinoma 3.- Hiperplasia		Identificación oficial registrada en expediente.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captarán los pacientes del departamento de Metabolismo del Calcio del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de litiasis renal, posteriormente se realizará una revisión del expediente clínico para determinar las características bioquímicas y radiológicas de la entidad nosológica, siempre y cuando el paciente acepte el mismo, así como su participación en el estudio. Se registrará, en una hoja de recolección de datos los hallazgos y una vez obtenidos todos los datos se procederá al análisis de estos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo con la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se establecerá con un valor de $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 15.0.

FACTIBILIDAD

En el servicio de endocrinología contamos con una clínica del metabolismo del calcio donde se atiende principalmente hiperparatiroidismo primario. Estos pacientes regularmente tienen hipercalciuria y por consecuencia nefrolitiasis. Debido a que los cálculos de calcio son los más frecuentes, la mayoría de los pacientes que llegan con este diagnóstico al hospital son enviados a nuestro servicio para su estudio. Sin embargo, existen cálculos de otras etiologías que no son estudiados. Se reciben tres a cuatro pacientes al mes con nefrolitiasis no asociada a hipercalciuria, los cuales a veces son recurrentes. Estos pacientes se incluirán en este estudio. Los datos serán recabados y analizados por el alumno y vaciados a una base de datos para su análisis.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio observacional transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitará una carta de consentimiento informado (Anexo 1). Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informará a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 85 pacientes durante el periodo de estudio, obteniéndose la siguiente información. En relación con la evaluación global de la edad, la distribución fue amplia abarcando como edad mínima a pacientes desde los 18 años hasta una edad máxima de 85 años con una media poblacional de 51.2 años \pm 15.3. El rango de edad fue categorizado en 4 grupos etarios y en base a esto el grupo etario que comprende de los 53 a los 69 años representó aproximadamente el 40% de nuestra población (Tabla 1; Figura 1).

EDAD (Agrupada)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<= 35	16	18.8	18.8	18.8
	36 - 52	26	30.6	30.6	49.4
	53 - 69	34	40.0	40.0	89.4
	70+	9	10.6	10.6	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

Tabla 1. Grupos etarios de distribución de la población y frecuencia de enfermedad

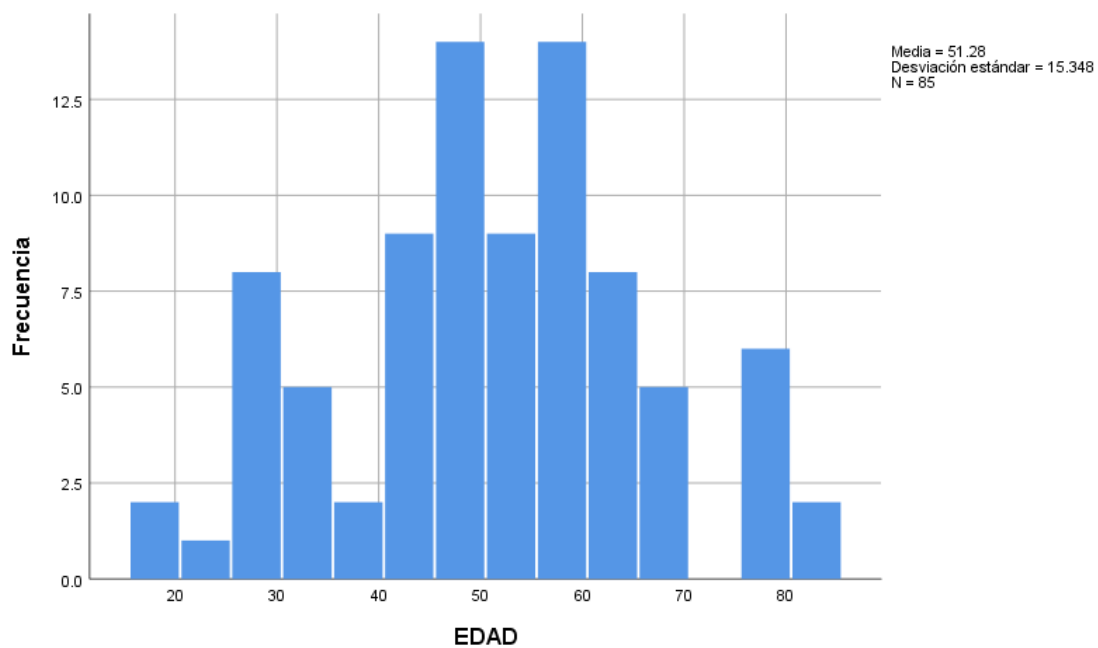


Figura 1. Histograma de distribución poblacional por grupo etario y frecuencia.

El género predominante correspondió al femenino con un total de 61 mujeres (71.6%) mientras que el sexo masculino representa menos de una tercera parte de la población con total de 24 pacientes (28.24%) (Figura 2).

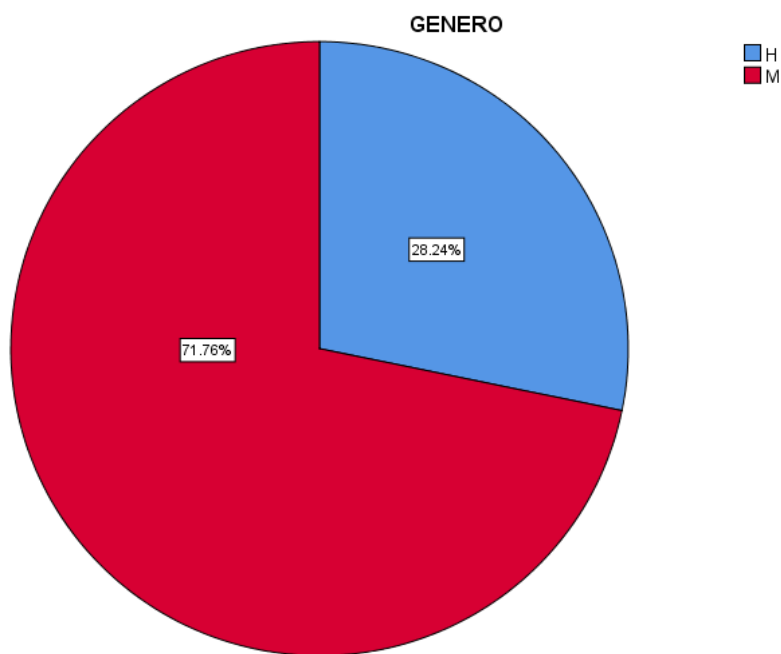


Figura 2. Composición porcentual del género poblacional.

En cuanto a las variables que determinan el estado metabólico, tanto clínico como bioquímico, se encuentran las variables de sobrepeso y obesidad, prediabetes, diabetes, dislipidemia e hiperuricemia cuyos valores se basaron en las cifras de índice de masa corporal, glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterol HDL y LDL y valores séricos de ácido úrico respectivamente. Los valores de IMC presentaron una media de 27.47 ± 4.06 , con un valor mínimo de 15.4 y un máximo de 36.2. Se encontró un total de 24 pacientes (28.2%) con un índice de masa corporal normal, por lo que el resto de la población, que representa

casi dos terceras partes, poseían algún grado de sobrepeso/obesidad. El sobrepeso fue lo que se manifestó con más frecuencia detectándose 39 pacientes (45.9%), el número de obesos registrado fue de 22 pacientes (25.9%) (Figura 3).

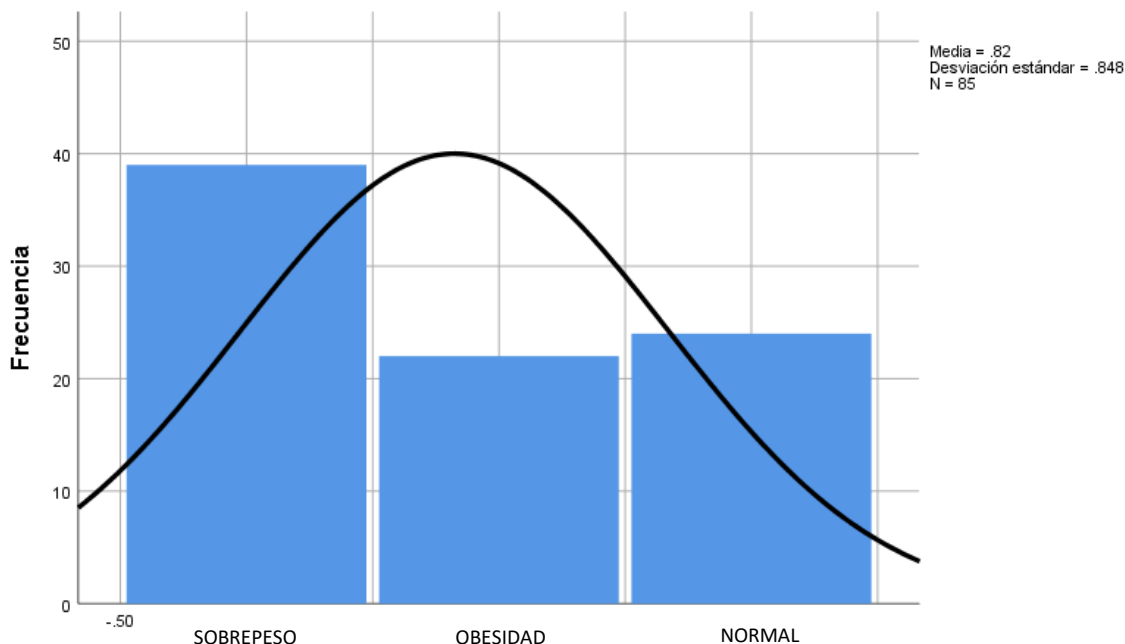


Figura 3. Histograma representando la frecuencia de sobrepeso y obesidad.

Para la determinación de la prediabetes se recalca el hecho de que ésta pudo ser categorizada como tal usando únicamente el criterio de alteración de la glucosa en ayuno ya que las cifras de hemoglobina glucosilada no estaban disponibles en su totalidad presentado una pérdida de muestra de aproximadamente de 54 pacientes (63.53%). La cifra de glucosa promedio en la población presentó una mediana de 97 mg/dl (RIC 90 - 110), con cifra máxima de 144 mg/dl y una mínima de 78 mg/dl. Se registró prediabetes en 31 pacientes (36.5%), con diabetes 8 pacientes (9.4%) y normales 46 pacientes (54.1%) (Tabla 2; Figura 4).

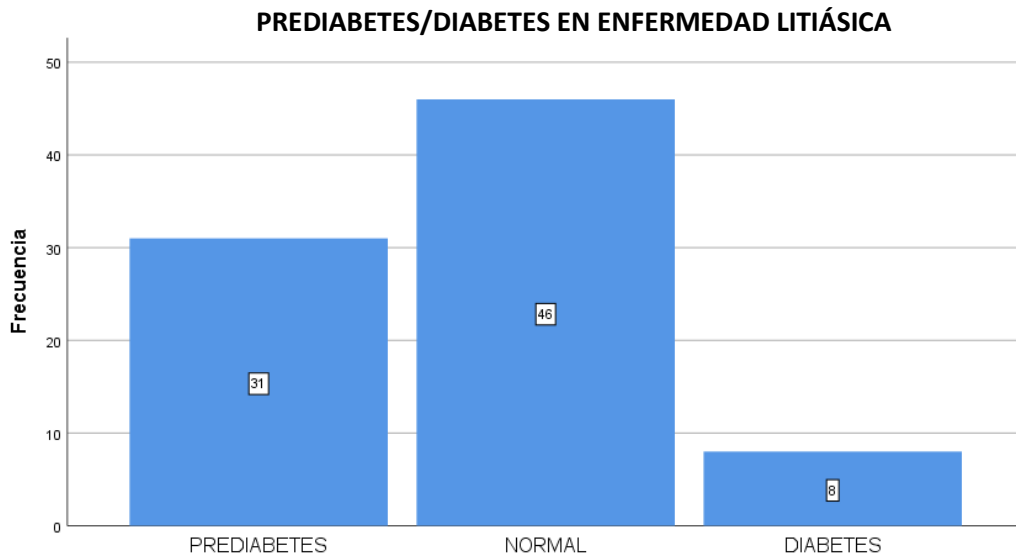


Figura 4. Frecuencia de personas con criterios para prediabetes y diabetes.

La presencia de alteración en el metabolismo lipoproteico se detectó a través de la alteración del colesterol total, del colesterol HDL, colesterol LDL y de los triglicéridos. La pérdida de los datos en las variables correspondientes al colesterol HDL y LDL fueron únicamente de 15 pacientes en cada uno (17%). En general aproximadamente dos terceras partes de la población presentó alteración en algún componente del metabolismo lipoproteico que se traduce en un total de 58 pacientes (68%). El tipo de dislipidemia que más frecuentemente se encontró fue a nivel del metabolismo de los triglicéridos presente en más de la mitad de la población con 45 pacientes (52%) (Figura 5; Figura 6).

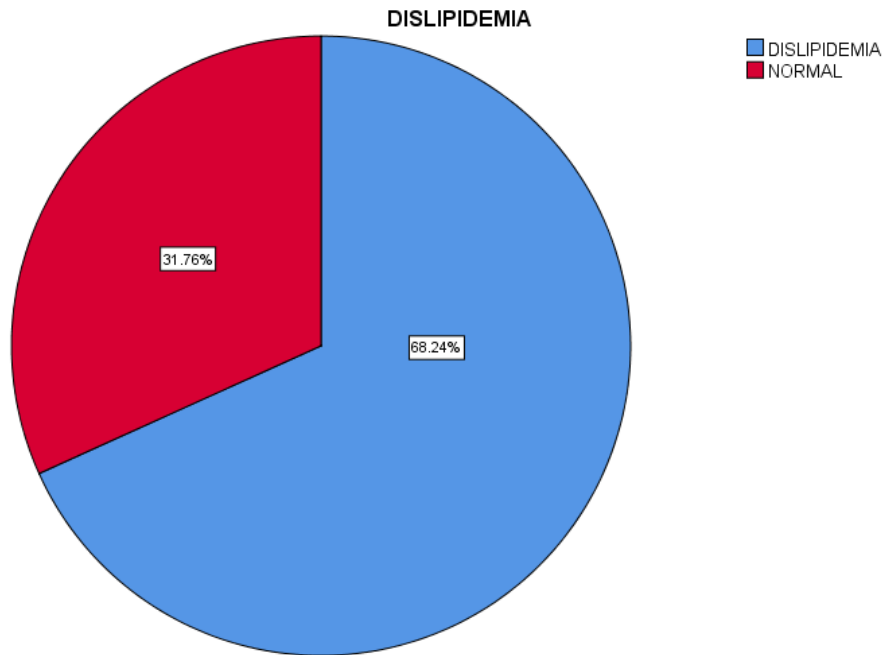


Figura 5. Porcentaje de personas con criterios de algún tipo de dislipidemia.

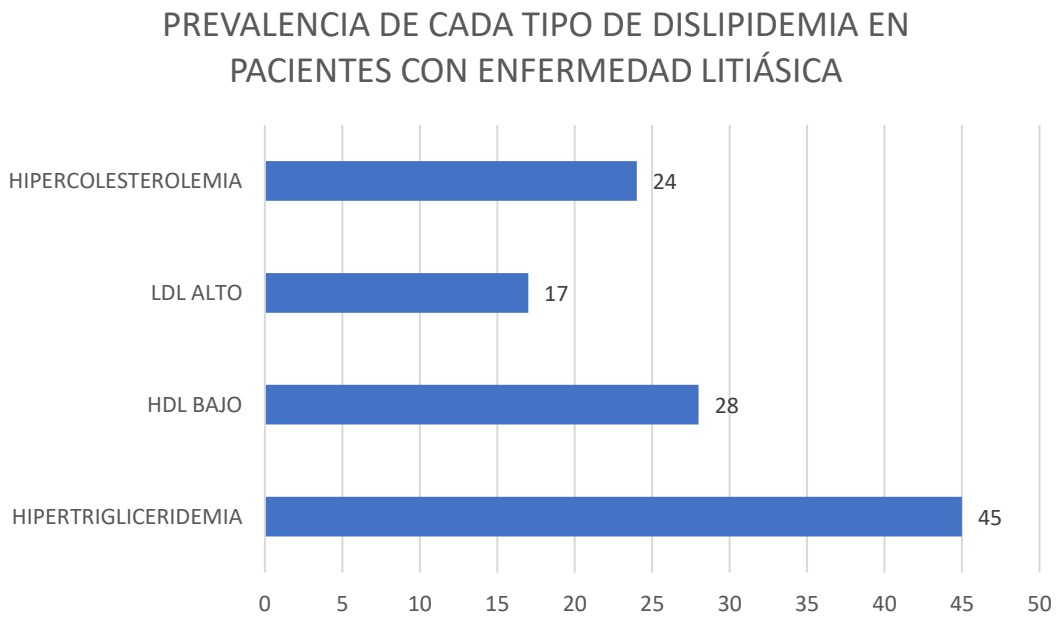


Figura 6. Prevalencia de los distintos tipos de dislipidemia en pacientes con enfermedad litiásica

La cifra de triglicéridos tuvo una mediana de 150 mg/dl (RIC 120 – 202) con una cifra mínima de 39 y una máxima de 793 y un rango amplio de 754. Los pacientes que presentaron alteración en el metabolismo de triglicéridos representan a más de la mitad de nuestra población constituyendo un total de 45 pacientes (52.9%) (Tabla 2; Figura 7):

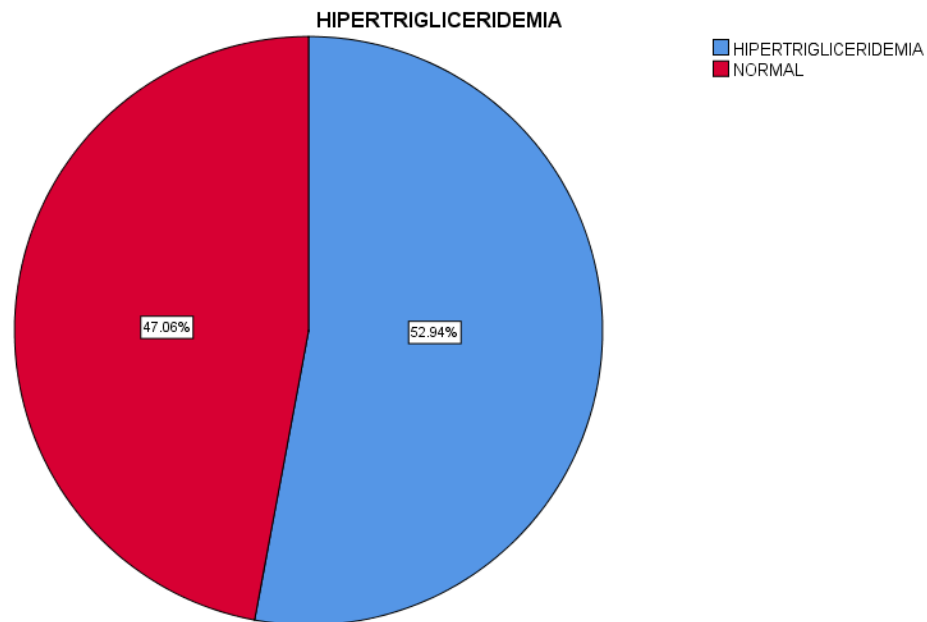


Figura 7. Porcentaje de población afectada por hipertrigliceridemia

La cifra de colesterol total tuvo una media de 178.44 mg/dl \pm 40.95, con una cifra máxima de 304 mg/dl y una mínima de 76 mg/dl con un rango de 228. Las cifras de hipercolesterolemia detectadas en nuestra población corresponden aproximadamente a una cuarta parte, con un total de 24 pacientes (28.2%), mientras que la población con cifras de colesterol total normal corresponde a 61 pacientes (71.8%) (Tabla 2; Figura 8).

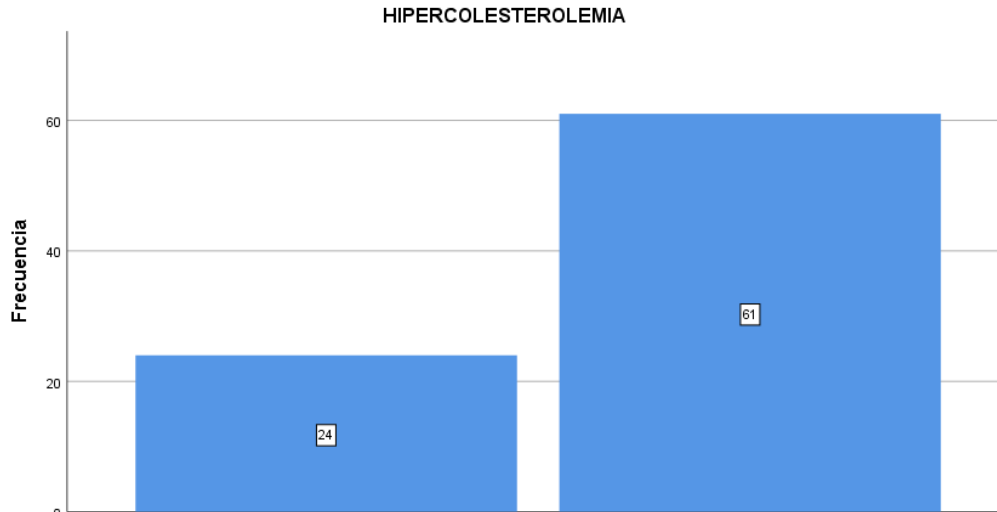


Figura 8. Frecuencia de población afectada por hipercolesterolemia.

En cuanto al colesterol LDL la media fue de 122.86 mg/dl \pm 40.66, con una cifra máxima de 202 mg/dl y una mínima de 45 mg/dl con un rango de 157. Únicamente una quinta parte de nuestra población demostró tener alteración metabólica del colesterol LDL lo que corresponde a un total de 17 pacientes (20%) mientras que 53 pacientes (80%) se ubicó dentro de la normalidad, la pérdida muestral fue de 15 pacientes (17.6%) (Tabla 2; Figura 9).

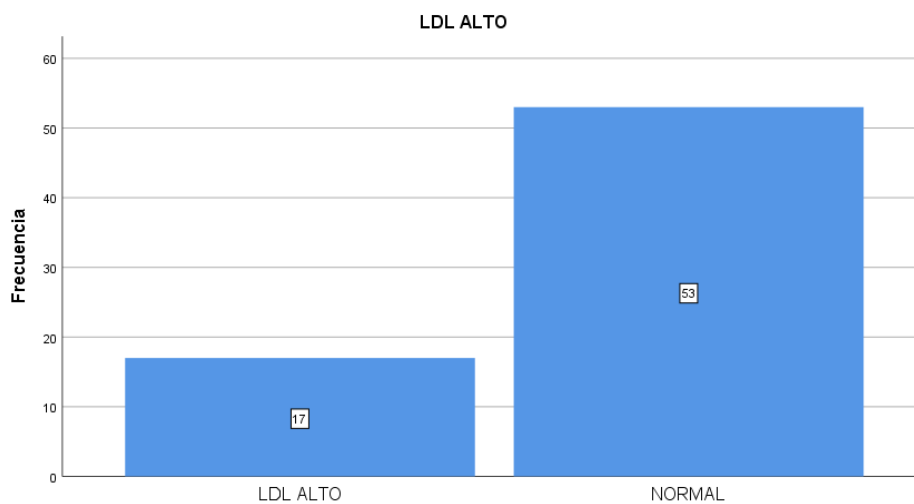


Figura 9. Frecuencia de colesterol LDL elevado en la población con enfermedad litíásica.

El colesterol HDL tuvo una mediana de 46.5 mg/dl (RIC 38 – 59) con una cifra máxima de 76 mg/dl y una mínima de 29 mg/dl con un rango de 47. La pérdida de muestra en esta variable representó un total de 15 pacientes (17.6%). Se observó que más de la mitad de la población en los que se pudo medir el colesterol HDL se encontraba con valores séricos dentro de la normalidad lo que corresponde a un total de 42 pacientes (49%) mientras que 28 pacientes (40%) tuvieron este perfil alterado (Tabla 2; Figura 10).

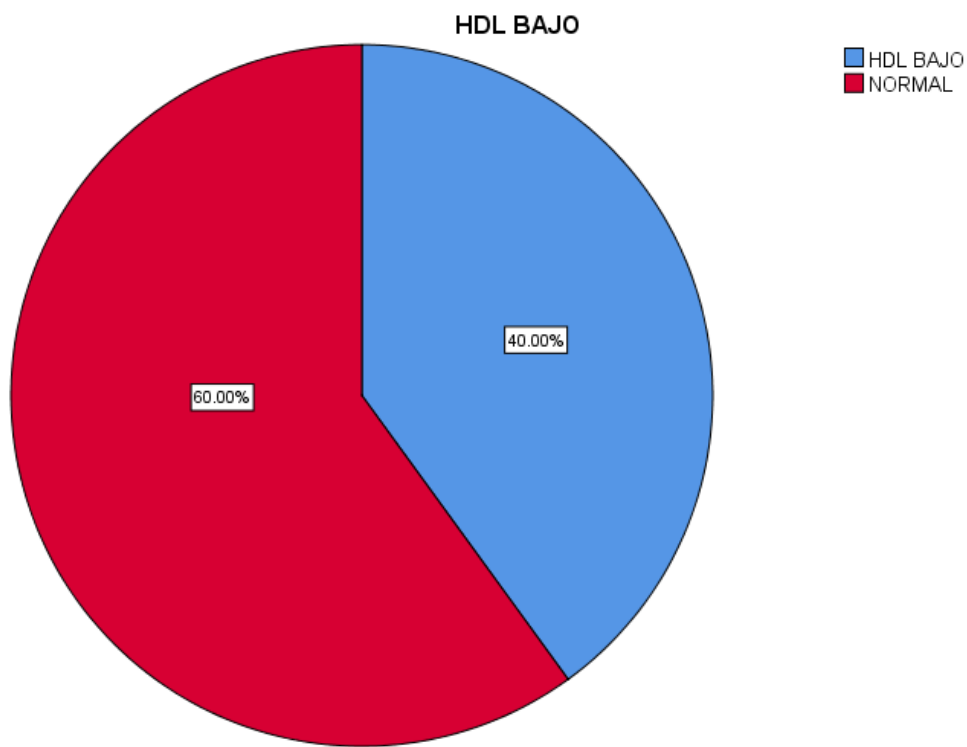


Figura 10. Porcentaje de la población con presencia de colesterol HDL bajo y enfermedad litiasica.

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo de purinas, la cifra de ácido úrico tuvo una media de 6.33 mg/dl \pm 1.66, con un valor máximo de 10 mg/dl y un mínimo de 3 mg/dl con un rango de 7. La cantidad de pacientes afectadas por este trastorno fue de 35 (41.2%) mientras que un total de 50 pacientes (58.82%) no presentó esta alteración (Tabla 2; Figura 11).

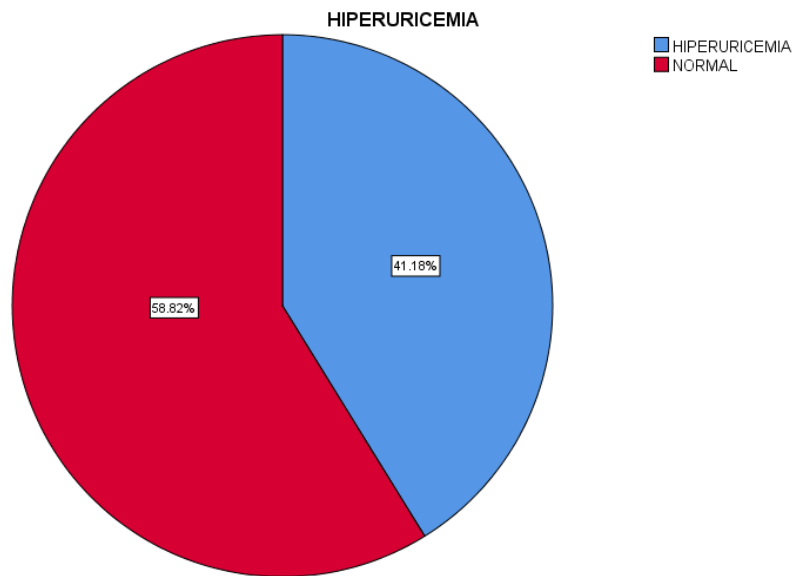


Figura 11. Porcentaje de la población con presencia de hiperuricemia y enfermedad litiasica.

Los antecedentes heredofamiliares de enfermedad litiasica a cualquier nivel del tracto urinario se presentaron sólo en 15 pacientes (18%) mientras que 70 pacientes (82%) debutaron de novo con esta enfermedad (Figura 12).

ANTECEDENTE HEREDOFAMILIAR DE ENFERMEDAD LITIÁSICA

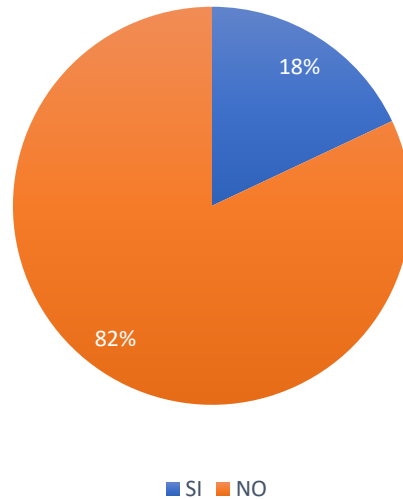


Figura 12. Porcentaje de la población con antecedente de enfermedad litiásica en familiares de primer grado.

La presencia de comorbilidades asociadas a la enfermedad litiásica de nuestra población se enfocó a la detección de hipertensión arterial y a la detección de algún grado de enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica se presentó en 56 pacientes (65.9%) mientras que 29 pacientes (34.1%) tuvieron funcionalidad renal normal. A su vez, en base a la clasificación KDIGO fue posible estadificar el grado de enfermedad renal crónica, se encontró que aquellos con requerimientos de terapias de sustitución representan únicamente un 2.35% (2 pacientes). La hipertensión arterial representa únicamente 15 pacientes (17.6%), mientras que 70 pacientes (82.35%) están libres de ella (Figura 13; Figura 14; Figura 15).

PRESENCIA DE COMORBILIDADES

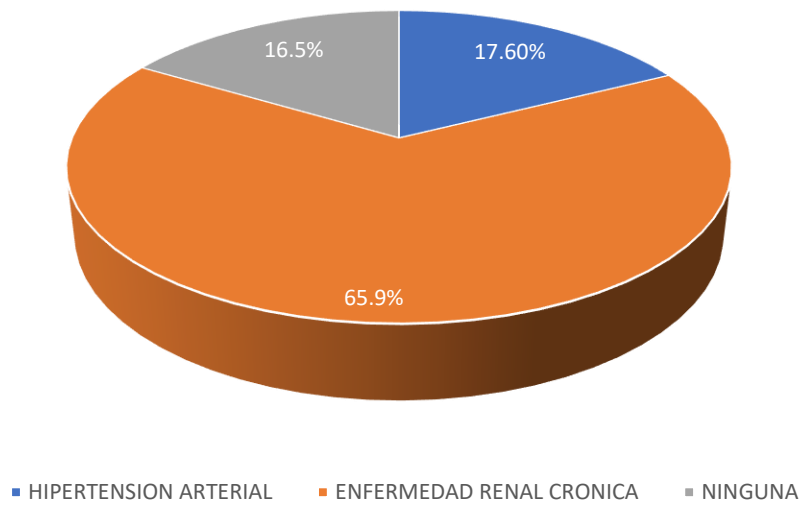


Figura 13. Porcentaje de la población con presencia de hipertensión arterial o enfermedad renal crónica y enfermedad litíásica.

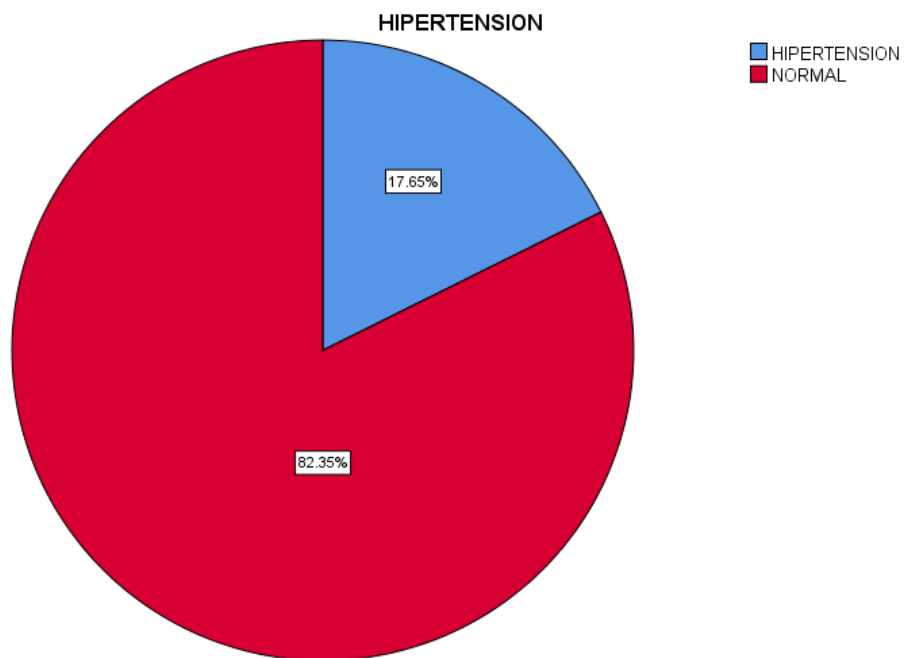


Figura 14. Porcentaje de la población con presencia de hipertensión arterial y enfermedad litíásica.

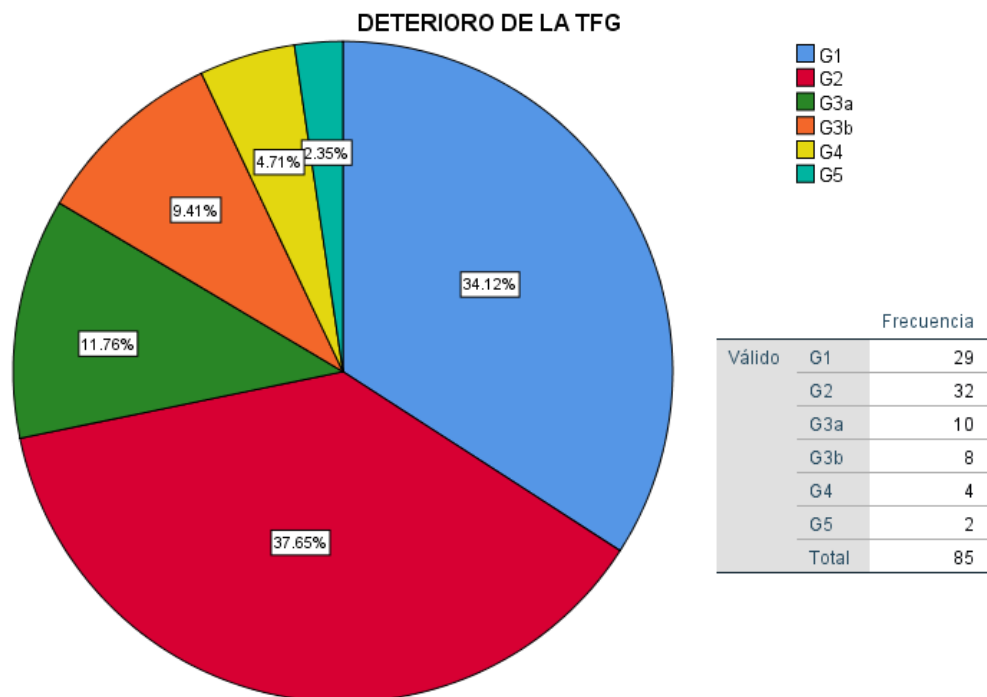


Figura 15. Porcentaje de la población con enfermedad litiásica renal y enfermedad renal crónica estadiado según el grado KDIGO.

En cuanto al escrutinio de alteraciones fisiopatológicas del metabolismo del calcio que se expresan a nivel bioquímico nos enfocamos en las cifras séricas de PTH intacta, calcio sérico, fósforo sérico y vitamina D, así como a los niveles séricos de calcio urinario en la recolección de orina de 24 horas.

Los valores de PTH presentaron una mediana de 128.9 pg/ml (RIC 68.9 – 276.3) con un valor máximo de 3000 pg/ml y una mínima de 20 pg/ml con un rango muy amplio de 2980. Los valores de calcio sérico presentaron una media de 11.17 mg/dl, con un valor máximo de 15.9 mg/dl y uno mínimo de 7.4 mg/dl con un rango de 8.5. Los niveles de fósforo sérico presentaron una mediana de 2.5 mEq/dl (RIC 2.2 – 3.2), una cifra máxima de 6.5 mEq/dl y una mínima de 0.9 mEq/dl. Los valores de vitamina D tuvieron una mediana de 22.5 (RIC 14 – 123) con un valor máximo de 822 y uno mínimo de 4 con un rango de 818. En cuanto al calcio urinario este presentó una mediana de 0.43 g/día (RIC 0.2 – 0.6) con un valor máximo de 23.3 g/día y uno mínimo de 0.01 g/día con un rango de 23.9. Como

puede observarse el trastorno más frecuentemente identificado en nuestra población se da a nivel de las cifras fósforo con 78 pacientes (91.7%) seguido de las cifras séricas de PTH intacta con 72 pacientes (84.7%) y en tercer lugar la hipercalciuria con 64 pacientes (75.3%) mientras que el trastorno menos prevalente fue el hallazgo de hipovitaminosis D con 38 pacientes (44.7%). (Tabla 2; Figura 16):

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

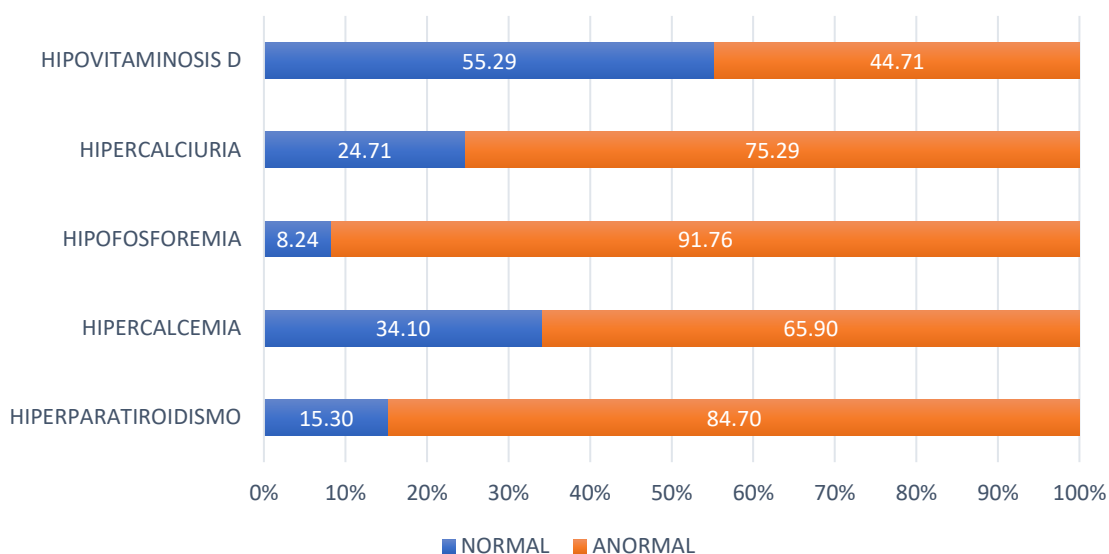


Figura 16. Porcentaje de la población con enfermedad litíásica renal y enfermedad renal crónica estadiado según los grado KDIGO.

El análisis de las características radiológicas se ve limitado a 3 variables: 1) Detección de daño a órgano diana mediante la realización de la densitometría ósea. 2) La determinación de los tamaños de litos identificados por ultrasonido o por tomografía y 3) La determinación de la densidad promedio por unidades Hounsfield a través de los estudios tomográficos realizados. Se analizó la frecuencia de osteoporosis y osteopenia en nuestra población, así como la localización más frecuente.

A nivel de columna el T-score que corresponde a la media fue de -2.34 ± 0.8 con un valor máximo de -0.6 y uno mínimo de -4.2 con un rango de 3.6 mientras que a nivel de la cadera el T-score que corresponde a la mediana fue de -1.6 (RIC $-2.3 - 0.7$) con un valor máximo de 3.2 y uno mínimo de -2.9 con un rango de 6.1 . La pérdida de muestras es relevante representando un 61.2% , esto debido a que no se habían realizado los estudios o no pudieron encontrarse en el expediente. De forma general, se puede representar el daño a órgano diana en esta subpoblación en donde 26 de los 33 pacientes (78.8%) presentaban alteración en la estructura ósea (cadera o columna) al grado de osteopenia u osteoporosis mientras que sólo 7 pacientes (21.2%) estaban libres de dicha alteración. En estos estudios densitométricos es de relevancia comentar que, en cuanto a la prevalencia de osteopenia en esta subpoblación, el sitio anatómico que presentó con más frecuencia esta alteración fue la cadera con 14 pacientes (42.4%), en tanto que la prevalencia de osteoporosis fue mayor para el grupo de pacientes con densitometría de columna siendo de 17 pacientes (51.6%) (Tabla 2; Figura 17; Figura 18).

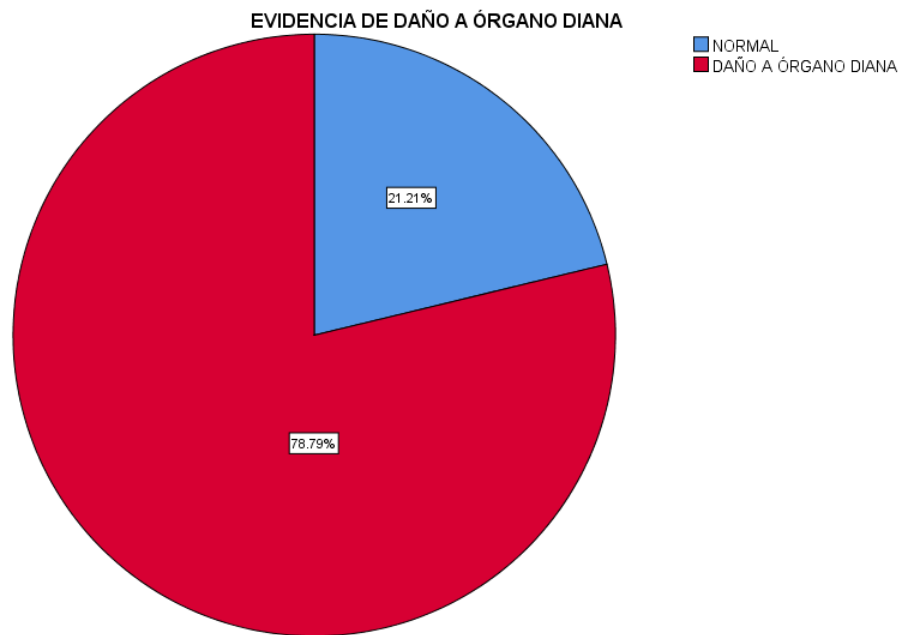


Figura 17. Porcentaje de la población con enfermedad litiasica renal y daño a órgano diana (hueso) ya sea al grado de osteopenia u osteoporosis.

PREVALENCIA DE DAÑO A ÓRGANO DIANA EN LOS TRASTORNO DEL METABOLISMO DEL CALCIO

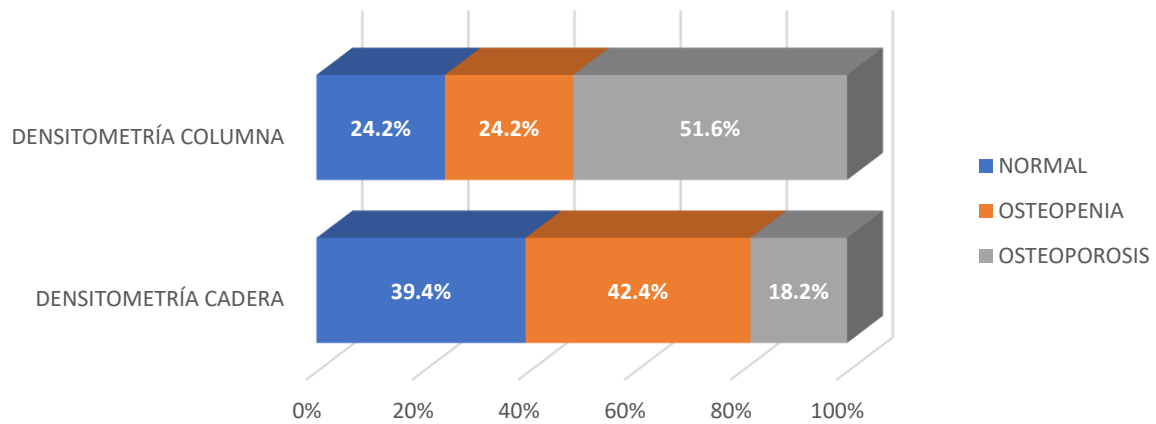


Figura 18. Porcentaje de la población con enfermedad litiasica renal y daño a órgano diana (hueso) ya sea al grado de osteopenia u osteoporosis correlacionada con la localización anatómica (cadera y columna).

La disponibilidad de estudios de imagen del tracto urinario tanto de ultrasonido como de tomografía simple fue limitada por lo que este subgrupo quedó constituido por una cohorte de 40 pacientes que representa un 47% de la población total estudiada.

La mediana del tamaño de lito fue de 4 (RIC 3 – 6.5) con un valor máximo de 15mm y uno mínimo de 1mm y un rango de 14 (Tabla 2):

Basados en los estudios de orina y la presencia de cristales en el sedimento se pudo obtener la composición más sugestiva de cada lito en el tracto urinario donde se puede observar que los litos de oxalato de calcio representan la gran mayoría con una frecuencia de 80 pacientes (93%) y la menos frecuente fue la estruvita con 2 pacientes (2.3%) (Figura 19).

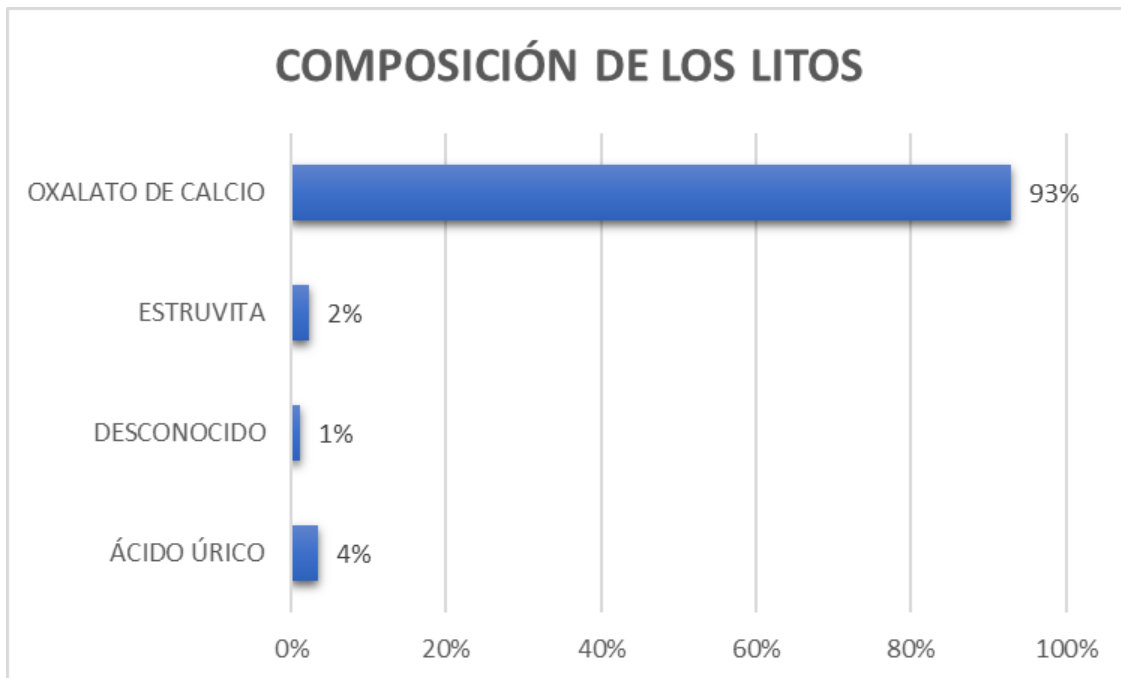


Figura 19. Composición porcentual de los diferentes tipos de litos.

La limitación en la disponibilidad de estudios tomográficos que permitieran determinar la tendencia y relación de la unidades Hounsfield con la composición litiásica se vio afectado por las pérdidas de muestras que representaron un total de 28 pacientes (33% de la población total). Este subgrupo presentó mediciones de densidad tomográfica en 3 composiciones litiásicas que corresponden a las de ácido úrico, estruvita y oxalato de calcio.

Los litos de oxalato de calcio presentaron una media de 747.4 ± 263.8 con un valor máximo de 1200 y uno mínimo de 42 con un rango de 1158. Para los litos compuestos de estruvita la muestra ha sido mínima con únicamente 2 casos documentados, el rango también ha sido amplio y la media de densidad tomográfico-medida fue de $575 \text{ UH} \pm 575$ con un valor máximo de 750 y uno mínimo de 400 con un rango de 350. Para lo litos de

ácido úrico únicamente se obtuvo 1 medida por lo que el observar tendencias no ha sido posible, se registró una densidad tomográfica de 1300 UH para esta categoría. (Tabla 2).

Cómo puede observarse más de la mitad de la población tuvo tendencia al desarrollo de litiasis de novo a nivel de pelvis renal con un total de 52 pacientes (61.18%) mientras que cerca de dos terceras partes la presentaban a nivel de uréteres con 30 pacientes (35.29%) (Figura 20).

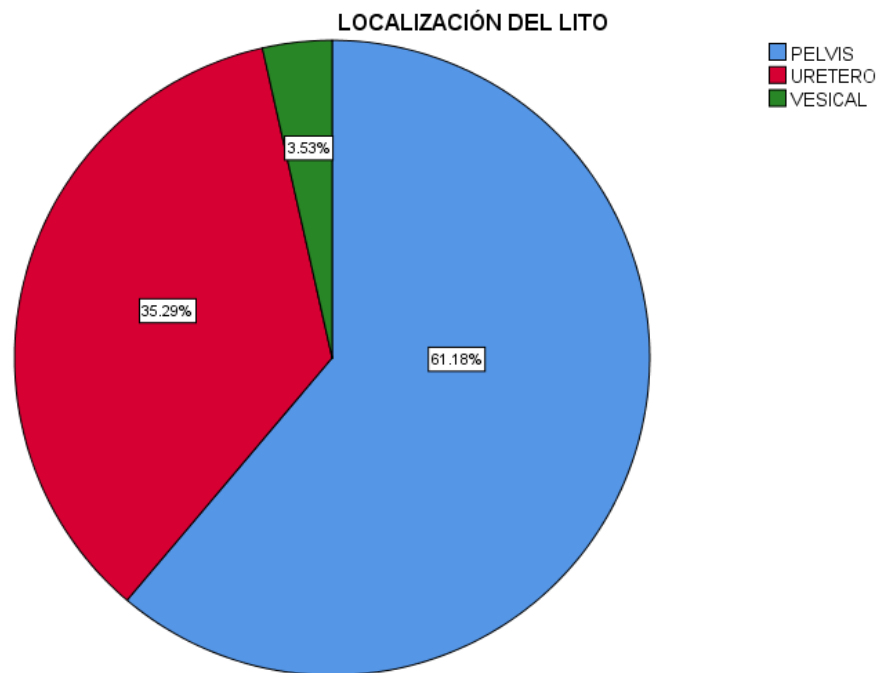


Figura 20. Relación porcentual de los sitios anatómicos con desarrollo de enfermedad litiasica.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico identificado que se relacionó al desarrollo de la enfermedad litiasica en tracto urinario se puede observar que la causa principal corresponde al desarrollo de hiperparatiroidismo primario con una frecuencia de 65 pacientes (76.5%) mientras que las causas menos comunes correspondieron a la presencia de déficit de vitamina con 2 pacientes (2.4%) e infeccioso con 2 pacientes (2.4%) (Figura 21).

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

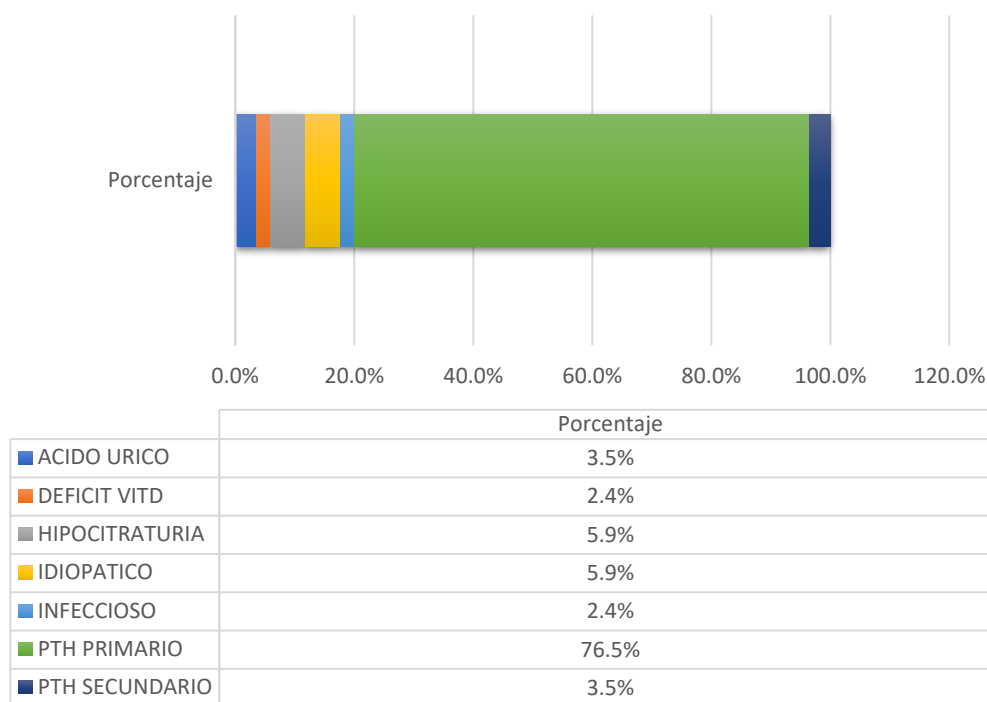


Figura 21. Relación porcentual de los mecanismos fisiopatológicos identificados en pacientes con enfermedad litiasica.

El mecanismo más frecuentemente identificado en nuestra población ha sido la del hiperparatiroidismo primario representando un 76.5% como previamente se comentó, la etiología identificada más frecuentemente corresponde al adenoma paratiroideo en primer lugar con una frecuencia de 41 pacientes (48.2%), en segundo lugar, la hiperplasia

paratiroidea con 20 pacientes (23.5%) y en tercer lugar el carcinoma paratiroideo con 6 pacientes (7.1%) (Figura 22).

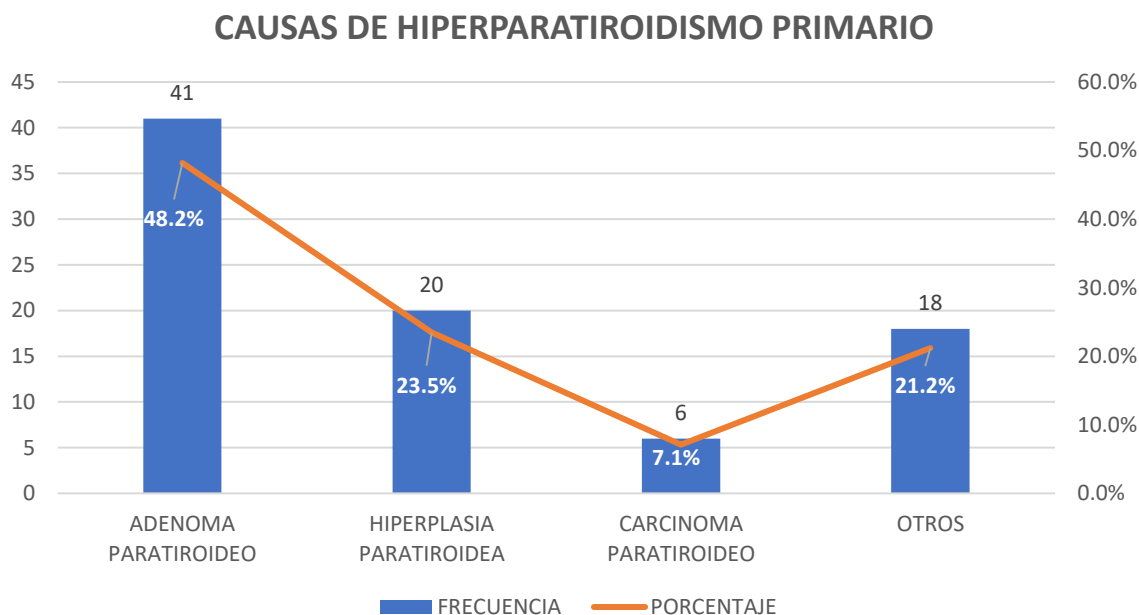


Figura 22. Relación porcentual y de frecuencia entre las principales causas de hiperparatiroidismo primario.

Se realizó una evaluación de la terapéutica empleada sobre esos pacientes encontrando que hay una alta necesidad de intervención quirúrgica sobre el tracto urinario para la resolución del proceso litiasico obstructivo, siendo un total de 63 procedimientos quirúrgicos (74%) independientemente del tipo de cirugía. Además, fue posible determinar la frecuencia de cada tipo de intervención quirúrgica realizada en estos pacientes en relación a la población total como se muestra en la figura, se dieron casos en donde se realizaron distintos procedimientos quirúrgicos sobre un mismo paciente (Figura 23; Figura 24).

TIPO DE TRATAMIENTO

■ INTERVENCIÓN QUIRURGICA ■ MANEJO CONSERVADOR

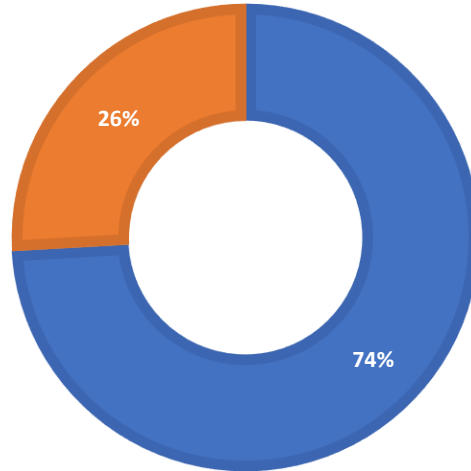


Figura 23. Relación porcentual entre las modalidades terapéuticas empleadas en la enfermedad litiasica.

TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

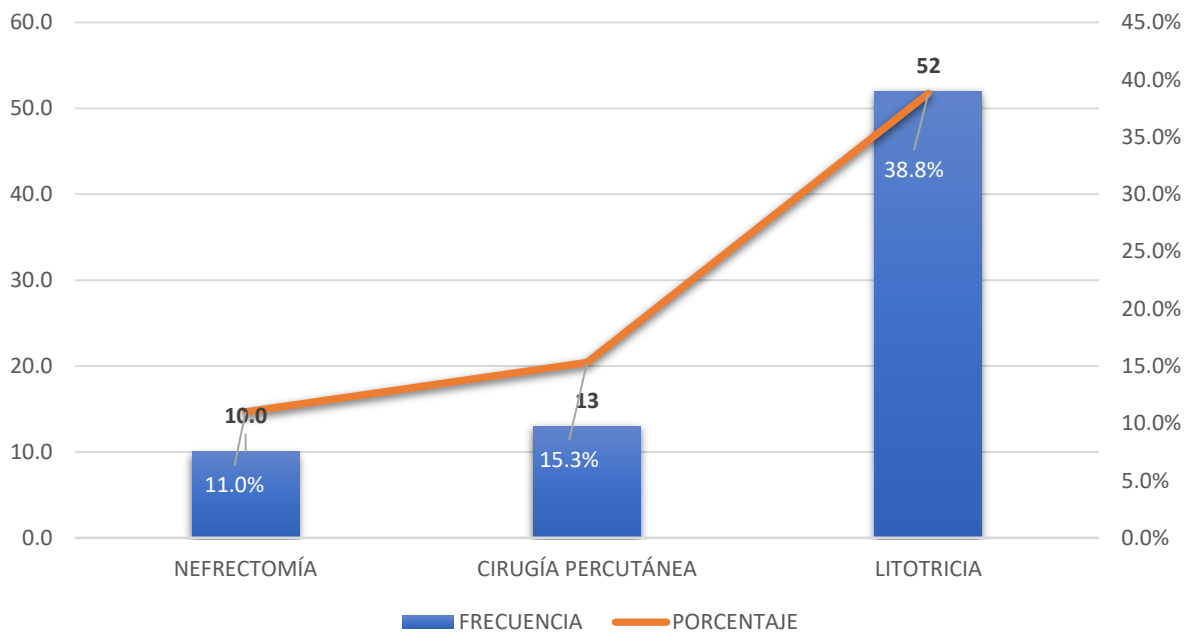


Figura 24. Relación porcentual y de frecuencia entre las modalidades quirúrgicas empleadas en la enfermedad litiasica.

MEDIDAS DESCRIPTIVAS DE TENDENCIA CENTRAL, VARIABILIDAD Y NORMALIDAD								
VARIABLE	UNIDAD MEDICION	MEDIA	MEDIANA	MÍNIMA	MÁXIMA	RANGO INTERCUARTIL	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	NORMALIDAD
EDAD	años	51.28	52.0	18	85	42-60	15.38	0.3
GLUCOSA SÉRICA	mg/dl	101.19	97.0	78	144	90-110	15.21	0
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl	182.81	150.0	39	293	120-202	118.78	0
COLESTEROL TOTAL	mg/dl	178.44	174.0	76	304	150-202	40.95	0.06
COLESTEROL LDL	mg/dl	122.86	104.5	45	202	85-131	40.66	0.06
COLESTEROL HDL	mg/dl	46.37	46.5	29	76	38-59		0.1
FOSFORO	mEq/l	2.73	2.5	0.9	6.5	2.2-3.2	0.89	0
CALCIO	mg/dl	11.17	11.2	7.4	15.9	10-11.8	1.51	0.16
VITAMINA D	ng/ml	89.9	22.5	4	822	14-123	160.66	0
PTH INTACTA	pg/ml	237.52	128.9	20	3000	68.9-276.3	379.64	0
ACIDO URICO	mg/dl	6.32	6.3	2.9	9	5-7.8	1.66	0.17
CALCIO URINARIO	g/día	1.38	0.4	0.01	23.3	0.2-10.7	3.59	0
PROTEINURIA	g/día	0.34	0.2	0.07	3.8	0.1-0.3	0.58	0
DENSITOMETRIA A COLUMNA	T-score	-2.17	-2.5	-4.2	2	-2.8 A -1.3	1.15	0
DENSITOMETRIA A CADERA	T-score	-1.37	-1.6	-2.9	3.29	-2.3 A -0.7	1.26	0
TAMAÑO DE LITOS	mm	5.06	4.0	1	15	3-6.5	3.23	0
UNIDADES HOUNSFIELD OXALATO CALCIO	UH	747.44	765.0	42	1200	652.5 - 877.5	263.89	0.09

Tabla 2. Medidas descriptivas de tendencia central, variabilidad y normalidad.

DISCUSIÓN

La caracterización de nuestra población en estudio se realizó primariamente en el aspecto clínico, a través de mediciones generales y somatométricas determinadas por la edad, talla, índice de masa corporal, medición de presión arterial. En nuestros grupos etarios, la mayor prevalencia de enfermedad litiásica corresponde a los pacientes entre 40 y 70 años que representan al 70% de la población atendida, este hallazgo es compatible a los hallazgos realizados por Curthan GC; et al, en un estudio epidemiológico realizado en Estado Unidos y que abarcó una cohorte de 45, 289 pacientes entre los 40 y los 75 años de edad con seguimiento a 6 años con una prevalencia de 4 082 casos al inicio del estudio y 753 casos nuevos durante el seguimiento y en donde además se concluye que la incidencia es máxima en la cuarta y quinta décadas de la vida y la prevalencia aumenta con la edad hasta la séptima década de la vida aproximadamente (12).

En nuestra población el género que más presentó enfermedad litiásica corresponde al femenino en una relación hombre: mujer de 1:2.5, usualmente se describía una mayor prevalencia de los cálculos renales en los hombres con un ratio hombre-mujer de 1.7:1 en población estadounidense, pero actualmente se ha observado un incremento acelerado en población femenina que la ha situado en un ratio hombre-mujer de 1.3:1 en la última década y de los cuales se ha asociado probablemente a factores de riesgo relacionados con el estilo de vida como lo son la diabetes y la obesidad (1).

Las comorbilidades y trastornos asociados al síndrome metabólico fueron sometidas a escrutinio, así se realizó la detección de sobrepeso/obesidad, prediabetes/diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad renal crónica. En nuestro estudio descriptivo fue posible observar la importante frecuencia con que varias de estas

condiciones esta presentes, tal es el caso de la obesidad y sobrepeso, la dislipidemia y la prediabetes, en estudios realizados en el Instituto Mexicano del Seguro Social se logró demostrar que en México la obesidad y los trastornos asociados con el síndrome metabólico fueron representados predictivos de litiasis renal en lugares de alta prevalencia de los mismos, como el estado de Yucatán (8).

En cuanto a la hipertensión arterial y la presencia de enfermedad litiásica renal no se observaron asociaciones estadísticamente significativas, pero al realizar el escrutinio para la detección de enfermedad renal crónica el resultado ha contrastado de forma importante ya que más del 75% de nuestra población de estudio ya tenía instaurado, en algún grado, un deterioro de la tasa de filtrado glomerular, sin embargo, la frecuencia con la que el deterioro de la función renal se presentaba en fases terminales que ameritaran incluso la realización de nefrectomía, ha sido bajo, esto puede compararse con el estudio realizado por Otero y colaboradores quienes reportaron que este padecimiento comprende 13% de todas las hospitalizaciones por enfermedad renal en el ámbito nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social (9).

Los antecedentes heredofamiliares de enfermedad litiásica a cualquier nivel del tracto urinario se presentaron sólo en el 18%, esto contrasta drásticamente con la información disponible, según una encuesta transversal realizada en el estado de Yucatán durante 1996 por Medina-Escobedo et. Al; arrojó que hasta un 44% de la población tiene este antecedente familiar (2).

Una gran cantidad de pacientes que debutan con enfermedad litiásica son enviados para protocolo diagnóstico al servicio de endocrinología, la etiología más ampliamente documentada ha sido la de alteración en el eje calciótropo debido al desarrollo de hiperparatiroidismo primario cuya tres causas principales, por orden de frecuencia

corresponden a los adenomas paratiroides, la hiperplasia paratiroidea y finalmente el carcinoma paratiroideo. Este trastorno, por la misma naturaleza fisiopatológica que condiciona un aumento de la excreción de calcio se encuentra en relación directa al tipo de lito que con mayor frecuencia se ha presentado que es el de oxalato de calcio, que representa el 93% de los litos identificados, estos se puede comparar con los hallazgos realizados en un estudio sobre la composición de los cálculos renales, en el National Veteran Administration Crystal Identification Center, en donde la comparación con un estudio previo demostró el aumento de la incidencia (%) de cálculos de oxalato cálcico (OxCa) representando aproximadamente el 70-80% de los cálculos renales (15).

En nuestro análisis descriptivo, la alteración metabólica más prevalente fue la del hiperparatiroidismo y en segundo lugar la hipercalciuria, en una revisión realizada por Sakhaee K. et. Al; la hipercalciuria es la alteración metabólica más prevalente en los pacientes con urolitiasis cálcica, observándose en el 60% de los adultos con cálculos de calcio (38).

La frecuencia de hiperparatiroidismo primario como causa de litiasis renal oscila entre el 5 y el 7%, además la litiasis es uno de los síntomas que se asocia con mayor frecuencia a esta enfermedad, aproximadamente en el 55% de los casos (112), en muchos casos asociada a osteopenia. Los pacientes suelen presentar hipercalcemia intermitente y/o hipofosfatemia, por lo que algunos autores recomiendan realizar al menos tres determinaciones de calcio en sangre (113); la PTH suele estar elevada, pero valores en el límite superior en el contexto del cuadro clínico deben orientarnos hacia esta enfermedad. Algunos pacientes con hiperparatiroidismo pueden ser asintomáticos o presentar otros síntomas como alteraciones psiquiátricas, en lugar de

litiasis y osteopenia (114), el diagnóstico en los casos asintomáticos se realiza por hipercalcemia. También debemos sospechar la presencia de un hiperparatiroidismo en pacientes con litiasis e hipofosfatemia.

Suth publica una serie con 271 pacientes con hiperparatiroidismo primario a los que realizó estudio radiológico previo al tratamiento quirúrgico encontrando una prevalencia de litiasis renales asintomáticas del 7%, mayor que en sujetos sanos, considera que éste puede ser un factor importante a la hora de indicar el tratamiento quirúrgico y que se debiera realizar estudio de imagen renal a todos los pacientes con hiperparatiroidismo (115).

La hipercalciuria producida por la elevación primaria de PTH es secundaria a una excesiva resorción del hueso, por lo que se denomina hipercalciuria resortiva. Es frecuente también el aumento de la absorción intestinal de calcio, debido a que la PTH estimula la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Estos efectos determinan una elevación de la concentración circulante y de la filtración renal del calcio, que suelen traducirse en una significativa hipercalciuria. Mientras que en la hipercalciuria de absorción y en la renal la calcemia es normal, en la resortiva existe un aumento de los niveles circulantes de calcio. La PTH está primariamente elevada en la hipercalciuria resortiva, en la renal su elevación sin embargo es secundaria a la pérdida de calcio, mientras que en la absorción la actividad de la PTH es normal o baja (116).

En nuestra serie los pacientes con litiasis tienen cifras de calcio en sangre elevadas, sin embargo, otros autores como Melliere no observan relación directa entre la clínica y cifras de calcemia (117). En una revisión sobre hiperparatiroidismo realizada por Broadus, se considera la hipercalciuria como el factor de riesgo más importante para

padecer litiasis (118). En otro estudio realizado por Siminovitch en 448 pacientes, la calcemia y PTH están más elevadas en los 148 casos con litiasis, considerando la calciuria como un dato de menor relevancia (119).

Los valores de PTH no se asocian con una patología paratiroidea concreta (adenoma o hiperplasia), al igual que ocurre con la clínica (120). Csupor relaciona la localización del adenoma en la glándula inferior izquierda con litiasis, relación no constatada en otros estudios (121).

En el estudio de Soreide los pacientes que presentaban litiasis eran varones jóvenes con cifras moderadamente elevadas de calcio, más bajas de fósforo y una elevada hipercalciuria (122). En nuestro estudio observamos calciuria, cifras de calcio séricas y PTHi en sangre elevadas en la mayoría de los casos con litiasis, incluido el subgrupo con osteopenia/ osteoporosis.

Tanto Newhouse et al. (123) como Hillman et al. (124) determinaron que los cálculos de ácido úrico fueron los únicos en ser diferenciados del resto mediante el uso de tomografía computada sin contraste. Nakada et al. (125) determinó que los cálculos de ácido úrico y los de oxalato de calcio pueden diferenciarse con el uso de la tomografía computada, a pesar de que en esta serie no aclara si los cálculos estudiados fueron mono, di o trihidratados, las UH promedio de los cálculos de oxalato de calcio fue de 690, llamativamente similar que la determinada en nuestra serie (media de 747.4 ± 263). Según Zarse et al. (126), la incapacidad de estudios anteriores en no distinguir entre los diferentes tipos de cálculos se debería a: 1) tomografías con cortes entre 3 y 5 mm serían incapaces de distinguir los diferentes tipos de minerales que constituyen un cálculo, debido a que el volumen se reduce

alterando los valores de las UH 2) los protocolos utilizados generalmente son ventanas para tejido blando que aumentan el brillo de los cálculos con respecto al tejido circundante alterando los valores de UH. 3) y el área que se toma para medir la densidad del cálculo es un área extensa que abarcaría diferentes composiciones, no siendo representativo debido a que la mayoría de los cálculos están formados por varios componentes. Si bien no pudimos diferenciar la composición de todos los tipos de cálculos a través de la medición de las UH, estas serían predictoras de la efectividad de la litotricia extracorpórea “in vitro”.

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo se documentó el perfil metabólico tanto a nivel clínico como bioquímico de los pacientes que presentan enfermedad litiásica renal, así también como las alteraciones más frecuentes en el eje calciótropo en relación con las etiologías más frecuentes y que se expresan como enfermedad litiásica. En cuanto a la caracterización radiológica fue posible su análisis en forma parcial ya que nos vimos limitados por la disponibilidad de pruebas de imagen, a pesar de ello el análisis de los subgrupos permitió documentar la presencia de la existencia de daño a órgano diana, la localización de los procesos litiásicos y la determinación de tamaño y densidad por imagen, en un futuro podría tratar de correlacionarse dichas variables con los pronósticos de funcionalidad renal y otras complicaciones renales o quirúrgicas que faciliten el desarrollo de herramientas predictivas. Conocer las características de nuestra población puede abrir el camino para el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan desarrollar nuevas herramientas diagnósticas o la creación de guías clínicas basadas en evidencia de tratamiento, tanto médicas como quirúrgicas que permitan mejorar la tasa libre de cálculos de nuestros pacientes y poder realizar estudios aleatorizados prospectivos que permitan dar solidez a nuestra práctica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008;5(2):101-6.
- 2.- Medina-Escobedo M, Zaidi M, Real-de Q, Orozco-Rivadeneira S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. Salud Pública Mex. 2002;44(6):541-5.
- 3.- Gómez F, Reyes G, Espinosa L, Arellano H, Morales M, Gómez R. Algunos aspectos epidemiológicos de la litiasis renal en México. Cirugía y cirujanos. 1984; 52(6):365-72.
- 4.- Bushinsky DA, Coe FL, Moe OW. Nephrolithiasis. In: Brenner BM, ed. The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008:1299-1349.
- 5.- Williams tratado de endocrinología; Melmed, Polonsky, et. Al; El Sevier; 13va edición; año 2017; Capítulo 30, 1365-1384.
- 6.- Amar D. Bansal, et al. Asymptomatic Nephrolithiasis Detected by Ultrasound. Clin J Am Soc Nephrol 4: 680–684, 2009.
- 7.- Margaret S. Pearle, et al. Urologic Diseases in America Proyect: Urolithiasis. The Journal of Urology. 2005; 173:848–857.
- 8.- Charles D. Scales Jr, et al. Prevalence of Kidney Stones in the United States. European Urology.2012. 62(1):160-165
- 9.- Otero F, Lugo A, Durán A. Las enfermedades renales en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1982-1989). Rev Asoc Med Int Mex 11; 1995:21-29.
- 10.- Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. Am J Epidemiol. 1996;143(5):487.

- 11.- Medina-Escobedo M, Alcocer-Dzul R, López-López J, Salha-Villanueva J. Obesidad como factor de riesgo para alteraciones metabólicas en adultos con litiasis urinaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):692-7.
- 12.- Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Fehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London, UK: Mosby; 2018:641-655.
- 13.- Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol.* 1994;151(4):838.
- 15.- Mandel N, Mandel I, Fryjoff K, et al: Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes, *J Urol* 169:2026-2029, 2003.
- 16.- Parks JH, Worcester EM, Coe FL, et al: Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones, *Kidney Int* 66:777-785, 2004.
- 17.- Sangtae Park, Margaret S. Pearle. Pathophysiology and Management of Calcium Stones. *Urol Clin N Am* 34 (2007) 323–334
- 18.- <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-calcium-stones-in-adults>
- 19.- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008;73(4):489. Epub 2007 Dec 5.
- 20.- Bushinsky DA, Frick KK, Nehrke K. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15:403-418.
- 21.- Monk RD, Bushinsky DA, et al. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. In: Coe F, Favus M, Pak C, eds. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:759-772.

- 22.- Kanu Priya Aggarwal, et al. Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators. *BioMed Research International*. Volume 2013, Article ID 292953, 21 pages.
- 23.- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones, *N Engl J Med* 328:833-838, 1993
- 24.- Curhan GC, Willett WC, Knight EL, et al: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II, *Arch Intern Med* 164:885-891, 2004.
- 25.- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women, *Ann Intern Med* 126:497-504, 1997.
- 26.- Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, et al: Randomized controlled trial of a low animal protein, high-fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones, *Am J Epidemiol* 144:25-33, 1996.
- 27.- Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria, *N Engl J Med* 346:77-84, 2002
- 28.- Taylor EN, Curhan GC: Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis, *J Am Soc Nephrol* 18:2198-2204, 2007.
- 29.- Lemann Jr J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Coe FL, Favus M, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York, NY: Raven Press; 1992:685-706.
- 30.- Coe FL, Favus MJ, Asplin JR. Nephrolithiasis. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004:1819-1866.

- 31.- Kaplan RA, Haussler MR, Deftos LJ, et al. The role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1977; 59:756-760.
- 32.- Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991; 39:1193-1205.
- 33.- Coe FL, Favus MJ, Crockett T, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med.* 1982; 72:25-32.
- 34.- Pak CY, Odvina CV, Pearle MS, et al. Effect of dietary modification on urinary stone risk factors. *Kidney Int.* 2005; 68:2264-2273.
- 35.- Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest.* 1974; 54:387-400.
- 36.- Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:1396-1401.
- 37.- Lemann Jr J, Pleuss JA, Worcester EA, et al. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int.* 1996; 49:200-208: [Erratum in *Kidney Int.* 1996;50(1):341].
- 38.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, et al: Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options, *Kidney Int* 79:393-403, 2011.
- 39.- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B: Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management, *J Clin Endocrinol Metab* 97:1847-1860, 2012.

- 40.- Khashayar Sakhaee, et al. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2012, 97(6):1847–1860.
- 41.- Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1141.
- 42.- Wesson JA, et al. Osteopontin is a critical inhibitor of calcium oxalate crystal formation and retention in renal tubules. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):139.
- 43.- Parks JH, Coe FI. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1986;30(1):85.
- 44.- Rudman D, et al. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(6):1052.
- 45.- Asplin JR, et al. Reduced crystallization inhibition by urine from men with nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1999;56(4):1505.
- 46.- Asplin JR, et. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2002;61(5):1821
- 47.- Curhan GC, et al. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int*. 2008;73(4):489.
- 48.- Kok DJ, et al. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int*. 1990;37(1):51
- 49.- Okamoto N, et al. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol*. 2007;14(4):344.

- 50.- Mandel EI, et al. Dietary and lifestyle factors and medical conditions associated with urinary citrate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 jun;8(6):901-8.
- 51.- Domrongkitchaiporn S, et al., Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):546.
- 52.- Osther PJ, Hansen AB, Rohl HF: Distal renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers, *Dan Med Bull* 36:492-493, 1989.
- 53.- Osther PJ, Hansen AB, Rohl HF: Screening renal stone formers for distal renal tubular acidosis, *Br J Urol* 63:581-583, 1989.
- 54.- Backman U, Danielson BG, Sohtell M: Urine acidification capacity in renal stone formers, *Scand J Urol Nephrol Suppl* 35:49-61, 1976.
- 55.- Mateos Anton F, Garcia Puig J, Gaspar G, et al: Renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers, *Eur Urol* 10:55-59, 1984.
- 56.- Backman U, Danielson BG, Johansson G, et al: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers, *Nephron* 25:96-101, 1980.
- 57.- Gordon EE, Sheps SG: Effect of acetazolamide on citrate excretion and formation of renal calculi, *N Engl J Med* 256:1215-1219, 1957.
- 58.- Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, et al: Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment, *Am J Kidney Dis* 48:555-563, 2006.
- 59.- Sakhaee K, Nigam S, Snell P, et al: Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation, *J Clin Endocrinol Metab* 65:974-979, 1987.
- 60.- Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al: Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease, *Kidney Int* 63:255-265, 2003.

- 61.- Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, et al: Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery, *Kidney Int* 72:100-107, 2007.
- 62.- Asplin JR, Coe FL: Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery, *J Urol* 177:565-569, 2007.
- 63.- Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity, *Am J Kidney Dis* 29:291-302, 1997
- 64.- Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, et al: Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism, *Am J Kidney Dis* 40:265-274, 2002.
- 65.- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, et al: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism, *J Clin Endocrinol Metab* 66:140-146, 1988.
- 66.- Pak CY, Peterson R, Sakhaee K, et al: Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis, *Am J Med* 79:284-288, 1985.
- 67.- Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, et al: Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia, *Kidney Int* 54:1670-1674, 1998.
- 68.- Levi M, McDonald LA, Preisig PA, et al: Chronic K depletion stimulates rat renal brush-border membrane Na-citrate cotransporter, *Am J Physiol* 261(Pt 2): F767-F773, 1991.
- 69.- Gary C Curhan. Uric acid nephrolithiasis. www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc
- 70.- Sakhaee K: Uric Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In Rao PN, Preminger GM, Kavanaugh J, editors: *Urinary tract stone disease*, London, 2011, Springer, pp 185-193.

- 71.- Moe OW, Abate N, Sakhaee K: Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis, *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:895-914, 2002.
- 72.- Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al: Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan—influence of URAT1 gene on urinary urate excretion, *J Am Soc Nephrol* 15:164-173, 2004.
- 73.- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature* 417:447-452, 2002.
- 74.- Gianfrancesco F, Esposito T, Ombra MN, et al: Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate, *Am J Hum Genet* 72:1479-1491, 2003.
- 75.- Kenny JE, et al. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):125.
- 76.- Sakhaee K, et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002;62(3):971.
- 77.- Negri AL, et al. Clinical and biochemical profile of patients with "pure" uric acid nephrolithiasis compared with "pure" calcium oxalate stone formers. *Urol Res.* 2007;35(5):247. Epub 2007 Sep 6.
- 78.- Chillarón J. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(7):424
- 79.- Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):1001
- 80.- Palacin M, Goodyer P, et al. Cystinuria. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.4909.

- 81.- Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98(2): e45.
- 82.- Mattoo A, et al. Cystinuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):181.
- 83.- Dello Strologo L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2547.
- 84.- Leclerc D. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int.* 2002;62(5):1550.
- 85.- Chesney RW. Mutational analysis of patients with cystinuria detected by a genetic screening network: powerful tools in understanding the several forms of the disorder. *Kidney Int.* 1998;54(1):279.
- 86.- Feliubadaló, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 1999;23(1):52.
- 87.- Rodman JS: Struvite stones, *Nephron* 81(Suppl 1):50-59, 1999.
- 88.- Gettman MT, Segura JW: Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts, *J Endourol* 13:653-658, 1999.
- 89.- Wong HY, et. al, Griffith Medical management and prevention of struvite stones. In Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, editors: *Kidney stones: medical and surgical management*, Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven, pp 941-950.
- 90.- Glowacki LS, et. al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol.* 1992;147(2):319.
- 91.- Elton TJ, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of ureteral calculi in emergency departments. *J Gen Intern Med.* 1993;8(2):57.

- 92.- Teichman JM. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. N Engl J Med. 2004;350(7):684
- 93.- Bove P, et. al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. J Urol. 1999;162(3 Pt 1):685.
- 94.- Press SM. Incidence of negative hematuria in patients with acute urinary lithiasis presenting to the emergency room with flank pain. Urology. 1995;45(5):753.
- 95.- Kobayashi t, ET. AL. Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. J Urol. 2003;170(4 Pt 1):1093
- 96.- Teichman JM, Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. J Urol. 1995;153(5):1403.
- 97.- Preminger GM, et. al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. J Urol. 2007;178(6):2418.
- 98.- Fulgham PF, et. al. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. J Urol. 2013 Apr;189(4):1203-13. Epub 2012 Oct 22.
- 99.- Pfister SA, et. al. Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial. Eur Radiol. 2003;13(11):2513. Epub 2003 Jul 24.
- 100.- Smith RC, et. al. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(1):97.
- 101.- Ulahannan D, et. al. Benefits of CT urography in patients presenting to the emergency department with suspected ureteric colic. Emerg Med J. 2008;25(9):569.

- 102.- Niemann T, et. al. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):396.
- 103.- Kim BS, et. al. Low-dose and standard-dose unenhanced helical computed tomography for the assessment of acute renal colic: prospective comparative study. *Acta Radiol.* 2005;46(7):756.
- 104.- Ciaschini MW, et. al. Urinary calculi: radiation dose reduction of 50% and 75% at CT-- effect on sensitivity. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):105-11. Epub 2009 Feb 27
- 105.- Poletti PA. et. al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(4):927
- 106.- Sohn W, et. al. Low-dose and standard computed tomography scans yield equivalent stone measurements. *Urology.* 2013;81(2):231.
- 107.- Williams JC Jr, et. al. High resolution detection of internal structure of renal calculi by helical computerized tomography. *J Urol.* 2002;167(1):322
- 108.- Batchelar DL, et. al. Predicting urinary stone composition using X-ray coherent scatter: a novel technique with potential clinical applications. *J Urol.* 2002;168(1):260
- 109.- Fowler KA, et. al. US for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. *Radiology.* 2002;222(1):109.
- 110.- Jung SI, et. al. Sensitivity of digital abdominal radiography for the detection of ureter stones by stone size and location. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(6):879
- 111.- Levine JA, et. al. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. Levine JA, Neitlich J, Verga M, Dalrymple N, Smith RC.

- 112.- Burckhardt P. Renal lithiasis in idiopathic hypercalciuria and primary hyperparathyroidism. *Ann Med Interne (Paris)*. 1986;137(3):216-9.
- 113.- Dimkovic NB, Wallele AA, Oreopoulos DG. Renal stone disease, elevated iPTH level and normocalcemia. *International Urology and Nephrology*. 2002; 34: 135-141.
- 114.- Rusterholz D, Muller W. Surgical therapy concept in primary hyperparathyroidism. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; 116:62S-65S.
- 115.- Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease; *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191(3):908-11.
- 116.- Lancina Martín JA, Arrabal Martín M. Enfermedades sistêmicas y litiasis urinaria. Editorial Visión Net. Madrid, 2004.
- 117.- Mellièrè D, Berrahal L, Hindie E, Simon D. Primary hyperparathyroidism. Relationships of symptoms to age, sex, calcemia, anatomical lesions and weight of the glands. *Presse Med*. 1995; 24(39):1889-93.
- 118.- Broadus AE. Primary hyperparathyroidism. *J Urol*. 1989;141(3):723-30.
- 119.- Siminovitch JM, Esselstyn CB Jr, Straffon RA. Renal lithiasis and hyperparathyroidism: diagnosis, management and prognosis. *J Urol*. 1981;126(6):720-2.
- 120.- Nieszporek T, Kokot F, Skrzypek J, Wieczorek M, Kuska J. Hypercalciuria and primary hyperparathyroidism in patients with kidney calculi. *Pol Arch Med Wewn*. 1992; 87(1):41-8.
- 121.- Csupor E, Toth E, Meszaros S, Ferencz V, Szucs J, Lakatos P, et al. Is there any connection between the presence of kidney stones in primary hyperparathyroidism and the location of an underlying adenoma? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(5):257-61.

- 122.- Soreide JA, Van Heerden JA, Grant CS, Lo CY. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery*. 1996; 120 (6): 1033-7.
- 123.- Newhouse J, Prien E, et al. Computed tomographic analysis of urinary calculi. *Am J Roentgenol*, 1984; 142: 549-52.
- 124.- Hillman B, Drach G, et al: Computed tomographic analysis of renal calculi. *Am J Roentgenol*, 1984; 142: 549-552.
- 125.- Nakada S, Hoff D, et al. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology*, 2000; 55: 816-19.
- 126.- Zarse C, McAteer J, et al. Helical computed tomography accurately reports urinary stone composition using attenuation values: in vitro verification using high-resolution micro-computed tomography calibrated to fourier transform infrared microspectroscopy. *Urology*, 2004; 63: 828-33.

ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																		
ACTIVIDAD/MES DEL AÑO	2018										2019							
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	
REVISION DE LITERATURA																		
REVISIÓN DE PROTOCOLO																		
COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN																		
FINANCIAMIENTO																		
CAPTURA DE PACIENTES																		
REVISIÓN DE EXPEDIENTES																		
RESULTADOS DE LABORATORIO																		
ANÁLISIS DE RESULTADOS																		
REDACCIÓN DE TESIS																		
PUBLICACIÓN																		

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS ATENDIDOS EN LA CLINICA DE METABOLISMO DEL CALCIO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	PI-2019-1022
Justificación y objetivo del estudio:	En el servicio de endocrinología contamos con una clínica del metabolismo del calcio en la que se atienden a pacientes predominantemente con hiperparatiroidismo primario y muchos de ellos cursan con hipercalciuria y concomitantemente con cálculos renales. Estos pacientes mejoran sus condiciones renales al curarlos del hiperparatiroidismo, sin embargo, existe una gran proporción de pacientes enviados principalmente del servicio de urología que son atendidos por nefrolitiasis de otras etiologías, conocer la causa o las características de estas nefrolitiasis permitirá que se puedan tomar medidas preventivas y evitará nuevos eventos terapéuticos.
Procedimientos:	Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor información clínica sobre su padecimiento. De forma conjunta los

	investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilarán esta información en una base de datos para su posterior análisis.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente y usted recibirá el tratamiento que normalmente se le brindaría.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted tendrá el conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer las características y los factores de riesgo asociados a sus piedras en los riñones.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con nefrolitiasis de repetición. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de estos.
En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento

quirúrgico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext. 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

Colaboradores: Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext. 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013