



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

TRATAMIENTO Y RECURRENCIA DE NEFROLITIASIS

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

p r e s e n t a

EL DR. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

Asesor: DR. JOSE CARLOS PEÑA



MEXICO, D. F.

1991



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 está 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.

INDICE

ANTECEDENTES	1
FISIOPATOLOGIA	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
HIPOTESIS	27
OBJETIVOS	28
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	32
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	43
TABLAS Y FIGURAS	44
BIBLIOGRAFIA	53

ANTECEDENTES

La nefrolitiasis es el tercer trastorno más común de vías urinarias en los enfermos hospitalizados; los otros dos padecimientos más frecuentes son infección de vías urinarias e hiperplasia prostática benigna (1).

En las series publicadas en Estados Unidos se encontró un aumento del 60 al 75% en la frecuencia de nefrolitiasis, los hombres forman tres veces más cálculos que las mujeres y se observan en el 12% de los hombres de raza blanca cuya edad fluctua en los 70 años (2, 3).

La nefrolitiasis es causa de morbilidad considerable así como de gastos económicos elevados. Con cada nuevo cálculo del 20 al 36% de los individuos requerirán examen cistoscópico o intervención quirúrgica o ambos procedimientos y del 17 al 34% hospitalización (4).

El índice de recidivas publicadas en la bibliografía oscila entre el 6.8% y el 80%.

En seis estudios retrospectivos (2,5-9) se encontró que la tasa de recurrencia acumulativa promedio de litiasis renal fue de 14% a 1 año, 35% a 5 años y 52% a 10 años (tabla 1).

INDICE DE RECURRENCIAS DE LA NEFROLITIASIS

Estudio	Indice de recurrencia (%)	Vigilancia (años)
Pyrah (10)	74	> 10
LJunghall (11)	70	20
Williams (12)	80 Hombre 60 Mujer	18.5
Johnson (2)	81 Hombre 47 Mujer	18.5

TABLA 1

La tabla 1, revela elevados índices de recurrencia, a los 10 y 20 años; lo cual indica, que con estos datos se puede concluir que la litiasis es una enfermedad crónica. Los pacientes con formación de cálculos recurrentes, coraliformes e infectados desarrollan insuficiencia renal crónica (13).

La nefrolitiasis es una enfermedad común, asociada a elevada morbilidad médica, quirúrgica y baja mortalidad. La evaluación metabólica y clínica del paciente encierra poco riesgo, no suele ser cara y casi siempre descubre una o varias alteraciones que cuando se tratan de manera específica, modificara la evolución natural y disminuyen la actividad de la litiasis renal (14).

Las posibilidades de identificar una alteración metabólica mejoró progresivamente durante los últimos 40 años al incrementarse los conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad. En 1940 Randall informó que más del 50% de los sujetos formadores de cálculos no tenían una causa diagnosticable de litiasis (15). Pero en 1977 Coe y cols. Informaron que esta cifra había disminuido al 20% (5). En 1980 Pak y cols. Afirmaron que en sólo el 5% de los pacientes no se estableció un diagnóstico metabólico definitivo (14).

La mejor manera de modificar la evolución natural de la litiasis renal, la actividad litogénica y el índice de recurrencia en los pacientes, es administrar un tratamiento específico de acuerdo al trastorno metabólico subyacente.

El estudio metabólico en pacientes con nefrolitiasis es capaz de establecer una causa ó anomalía metabólica, la cual puede ser tratada en forma específica (5,14).

Con el estudio metabólico se puede clasificar las distintas anomalías de litiasis renal (18) en las siguientes:

I HIPERCALCIURIAS

Tipo 1 Hiperparatiroidismo primario

Tipo 2 Hipercalciuria por defecto en la reabsorción renal de calcio

Tipo 3 Hipercalciuria absorptiva

A.- Normofosfatémica

B.- Hipofosfatémica

II HIPERURICOSURIA

Normouricémica

Hiperuricémica

III ACIDOSIS TUBULAR RENAL

II HIPERCALCIURIA

Normofosfatémica

Hipofosfatémica

Normouricémica

Hiperuricémica

PaK (17) hizo la siguiente clasificación de las hipercalcu-
rias:

- Hipercalcuorias tipo I y tipo II.
- Hipercalcuoria renal.
- Fuga renal de fosfatos.
- Exceso primario de 1,25-(OH)2D.
- Alteraciones combinadas tubulares renales.
- Exceso de Prostaglandinas.

Las alteraciones del ácido úrico, las denomina: DIATESIS GOTOSA.
La cual se caracteriza por un pH urinario menor de 5.5, de
etiología no conocida e independientemente de pérdida excesiva de
sustancias alcalinas o consumo de dietas ricas en purinas.

Las piedras formadas estan constituidas por: ácido úrico o bien
por oxalato de calcio o ambas.

Algunos pacientes presentan: hiperuricemia, hipertrigliceridemia,
artritis gotosa franca o antecedentes familiares de gota, la
mayoría de estos pacientes, pueden tener una fase temprana de
gota clásica. La diátesis gotosa; se debe de diferenciar de la
nefrolitiasis hiperuricosurica (con oxalato de calcio) en la cual
el pH urinario es típicamente mayor de 5.5.

FISICOQUIMICA DE LA NEFROLITIASIS

La orina es una solución saturada con diversas sales entre ellas el oxalato de calcio y fosfato de calcio son las más comunes. Una orina sobresaturada puede precipitar o nuclear estas sales hasta dar lugar a cristales y estos por crecimiento epitaxial o agregación formar pequeñas piedras (18). Estos pequeños cálculos siguen creciendo en una orina sobresaturada (19). La estimación del grado de saturación urinaria se ha intentado medir con metodologías diversas; el producto de actividad de algunas de estas sales (Ca x oxalatos) o sea la multiplicación de su concentración molar corregida por su coeficiente de actividad da lugar a un valor numérico que al compararlo con orinas de pacientes litiasicos permite diferenciarlos. Más útil aún es el cociente de los productos de actividad (20-21), que brevemente consiste en la medición del producto de actividad de la orina antes (K1) y después (K2) de incubada con un exceso de oxalato de calcio (K2) (10 mg/ml). Cuando la orina es saturada la misma cantidad de oxalato que se desprende de la sal hacia la orina es la misma que se moviliza de la orina a la sal, y por tanto el cociente de $K1/K2$ es igual a la unidad. Por el contrario cuando la orina es sobresaturada el oxalato se desprende de la orina hacia la sal, el producto K2 disminuye y el cociente $K1/K2$ sera mayor a la unidad.

Por último, si la orina esta insaturada, el oxalato se desprende

de la sal hacia la orina el K_2 aumenta y el cociente es menor a la unidad. También se emplea el llamado cociente de los productos de formación (CPF) (K_1/K_3) (22). Este cociente permite medir la actividad litogénica de la orina en el llamado límite de metastabilidad, o sea el punto de límite de saturación que debe alcanzar la orina antes de nuclearse o precipitarse espontáneamente. Al incubar orina con cantidades progresivas de oxalato de sodio se alcanza la sobresaturación y la precipitación espontánea. Entre más cerca de su producto de formación menos cantidad de sal de oxalato o fosfato hay que añadir a la orina. El CPF es una medida directa del número de veces que la orina debe de estar saturada para que ocurra la precipitación espontánea de sus sales. Entre más elevado el valor del CPF menos saturada estará la orina. La medición del CPA y del CPF permite valorar con gran exactitud la actividad litogénica de la orina (23). Por tanto la saturación de la orina es la fuerza que obliga a las sales de calcio a moverse de la fase de solución al estado sólido. La nucleación heterogénea (24) es una manera de evitar el costo termodinámico de la nucleación homogénea y los inhibidores como el magnesio, el pirofosfato y otras macromoléculas mal conocidas, parecen bloquear la nucleación y retardar el crecimiento de núcleos cristalinos ya establecidos (25) o finalmente obligar a una sobresaturación mayor para alcanzar la nucleación espontánea. Todos o cada uno de estos mecanismos se han invocado como causan-

tes de nefrolitiasis. Los tratamientos estan encaminados a disminuir la formación de cálculos al modificar los trastornos que favorecen el riesgo de litiasis o bien al introducir cambios bioquímicos que corrigen el defecto de base.

Así la sobresaturación se presenta en el hiperparatiroidismo primario, en la hipercalciuria idiopática y en la hiperoxaluria por un aumento en la excreción de calcio y/u oxalato. La hiper-calciuria y la fosfaturia estan presentes en la acidosis tubular renal (ATR); la sobresaturación con respecto a las sales de fosfato de calcio, que son los cálculos habituales en la ATR, se encuentra aumentada en presencia de una orina alcalina o por la presencia de niveles bajos de citrato; la hiperuricosuria se cree es una alteración que da lugar a cristales de ácido o de urato de sodio que son muy eficientes para una nucleación heterogénea y formación de cristales y cálculos de oxalato de calcio (26).

En general, los niveles de inhibidores de la cristalización en sujetos litíásicos difieren de los encontrados en sujetos normales y en consecuencia sus muestras urinarias pueden ser distinguidas de las muestras de gente normal con el uso de mediciones del grado de sobresaturación (27). Sin embargo, el empleo del CPA y CPF permite estimar la actividad litogénica urinaria total y no solo el grado de saturación, esta medición incluye la participación de los promotores (ácido úrico) e inhibidores (pirofosfato) de la nucleación (28).

FISIOPATOLOGIA DE LAS ANOMALIAS
QUE PRODUCEN NEFROLITIASIS

I.- HIPERCALCIURIAS

Tipo 1.- HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.- El hiperparatiroidismo resulta de un exceso crónico de hormona paratiroidea y de la hipercalcemia acompañante. Se calcula que hay 1 caso en cada 1000 habitantes adultos de esta enfermedad (29). El 85% de enfermos operados tienen un adenoma y el 15% restante hiperplasia, esta forma se asocia con frecuencia a hiperparatiroidismo familiar o a los síndromes poliendócrinos con adenomatosis múltiple.

Sin embargo Ghandur y Kimura (30) informaron que el análisis histopatológico de las glándulas paratiroideas de sus pacientes con hiperparatiroidismo primario, demostró que la frecuencia de hiperplasia era de 83.8% y del 5.8% la de adenomas.

La hormona paratiroidea es liberada de las células principales de las glándulas paratiroideas a la circulación general como un polipeptido de 84 aminoácidos con un radical amino en el aminoácido 1 y un radical carboxilo (COOH) en el aminoácido 84. Una vez en la circulación el hígado transforma la hormona en fragmentos más pequeños 1-34 aminoterminal y otros fragmentos carboxilo terminal. El fragmento amino terminal es la forma activa y actúa en el hueso y el riñón. En el primero promueve la actividad osteoclástica y osteocítica.

En el riñón estimula la producción de AMPc, la fosfaturia y la reabsorción tubular de calcio.

El exceso de PTH circulante al movilizar el calcio del hueso, produce hipercalcemia y lesiones óseas (pérdida de la lamina dura en la dentadura, reabsorción subperiostica de las falanges distales de las manos, lesiones en sal y pimienta del craneo y lesiones quísticas en otras estructuras óseas) a nivel renal es el incremento en la síntesis de la $1,25(OH)_2D_3$, por estímulo directo de la síntesis de la enzima 1 alfa-hidroxilasa, este aumento en la producción de $1,25, D_3$ favorece la reabsorción intestinal de calcio y el efecto a nivel óseo de la PTH. Además la PTH produce a nivel renal fosfaturia, estimula la adenilciclase y la síntesis de AMP cíclico de origen renal (31).

El hiperparatiroidismo produce litiasis renal de cálculos constituidos por hidroxapatita y oxalato de calcio; ocasionalmente estos enfermos forman piedras de ácido úrico. La nefrocalcinosis es una manifestación característica del hiperparatiroidismo.

El CPA para brushita y/u oxalato de calcio este elevado en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, debido fundamentalmente a la hipercalcúria. La excreción de oxalato no es significativa; el fósforo urinario no esta elevado, porque aun cuando esta disminuida su reabsorción, la fosfaturia cronica tiende a producir hipofosfatemia y balance negativo de fósforo (32).

La presencia de hipercalcemia con hipofosfatemia, con determi-

nación de PTH elevada hace el diagnóstico de esta enfermedad.

El tratamiento de la litiasis renal del HPP, es el tratamiento de la enfermedad subyacente, es decir, quirúrgico y obliga a la resección de un adenoma o 3 o más de las glándulas hiperplásicas, este tratamiento debe indicarse en pacientes con nefrolitiasis y lesiones óseas o en aquellos con pancreatitis, úlcera péptica, debilidad muscular y cambios en el sistema nervioso central. El CPA disminuye en estos pacientes y el CPF aumenta, después de cirugía y los enfermos dejan de formar cálculos (22).

HIPERCALCIURIAS.- TIPOS 2 Y 3.-

La hipercalciuria es posiblemente la causa más frecuente de litiasis renal cálcica recidivante y las cifras oscilan entre el 9 y el 54% en las distintas series revisadas. En el grupo estudiado en la clínica de litiasis y metabolismo mineral del Instituto Nacional de la Nutrición ocupó el primer lugar con un 56.1% del total (33).

El criterio más sencillo para establecer el diagnóstico es la excreción urinaria de calcio, más de 200 mg/24 horas en mujeres y 250 mg/24 horas en hombres. También se acepta la cifra 4 mg/Kg/24 horas para ambos sexos.

La hipercalciuria se denomina idiopática cuando el calcio sérico es normal y se han podido eliminar enfermedades como: sarcoidosis, acidosis tubular renal, hipertiroidismo, tumores malignos, síndrome o enfermedad de Cushing, enfermedad de Paget, inmo-

villización, enfermedad ósea, riñón en esponja y la administración de diuréticos de asa (34).

La patogenia de la hipercalciuria incluye dos mecanismos fundamentales, absorción intestinal excesiva de calcio y pérdida renal de calcio por el riñón.

El tipo 2 o de hipercalciuria renal (figura 1) se caracteriza por un defecto selectivo para reabsorber calcio y produce fuga renal de este catión divalente. Esta hipercalciuria disminuye la fracción ionizada de calcio sérico, el calcio total se mantiene dentro de límites normales; la hipocalcemia relativa estimula potentemente la síntesis de PTH y el hiperparatiroidismo resultante es normocalcémico. A pesar de que estos enfermos tienen una resorción ósea aumentada la compensan en parte con un aumento muy significativo en la absorción intestinal de calcio. En esta hiperabsorción intestinal juega un papel primordial el incremento en la síntesis del $1, 25 \text{ O}_3$ secundario al aumento en la PTH. Esta bien demostrado que la velocidad de absorción en el intestino del lado mucoso al lado seroso es mayor en sujetos hipercalciúricos que en gente normal.

La hipercalciuria absorptiva intestinal tipo 3 A (Figura 2), se caracteriza por hiperabsorción intestinal de calcio, la absorción intestinal de calcio aumenta el calcio ionizado, inhibe la PTH y disminuye la fracción de calcio reabsorbido en el riñón y al mismo tiempo incrementa la carga filtrada que conduce a hiper-

calciuria. No se conoce con certeza el origen de esta hiperabsorción intestinal que se demuestra tal como se mencionó al medir la fracción reabsorbida de calcio o al someter a estos pacientes a una carga oral de calcio y registrar el aumento de este catión en la orina de 24 hs. En diversos estudios de la literatura (35-37) en que se midió la $1,25\text{ D}_3$ se informó que los niveles en los hipercalciúricos son mayores que los encontrados en sujetos normales. En los pacientes hipercalciuricos renales los niveles de $1,25\text{ D}_3$ estaban elevados confirmando el modelo resumido en la figura 1, sin embargo en otros modelos no son muy claros que valores corresponden a que grupos. Bordier y cols. (37) hace unos años propusieron un modelo de hipercalciuria caracterizado por una fuga renal de fósforo (figura 3), en este modelo hipotético la hipofosfatemia resultante de la fuga renal daría lugar: aumento de la síntesis de $1,25\text{-D}_3$, hiperabsorción intestinal de calcio e hipercalciuria. La existencia de esta fuga renal parece ser real, sin embargo pudiese ser debida a un defecto tubular o a una carga renal exagerada condicionada por movilización de calcio y fósforo del hueso. Ya sea una u otra la explicación, este grupo de pacientes existen dentro del grupo de hipercalciúricos, y hay suficientes evidencias para pensar que el defecto tubular para reabsorber fósforo es el primario en la aparición del síndrome hipercalciurico.

FIGURA 1
FUGA RENAL DE CALCIO-TIPO 2

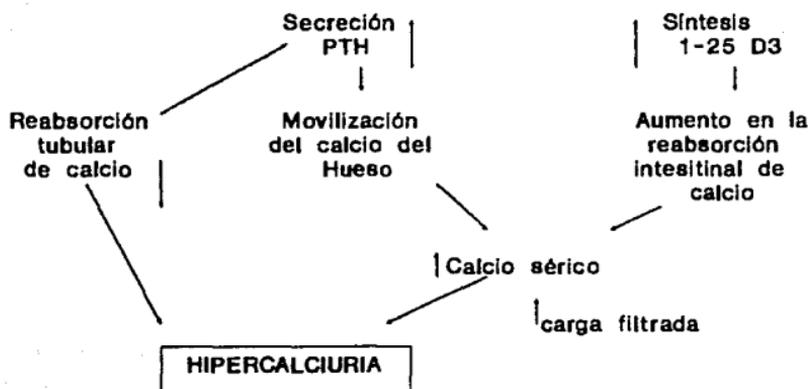


FIGURA-2
HIPERABSORCION INTESTINAL DE CALCIO

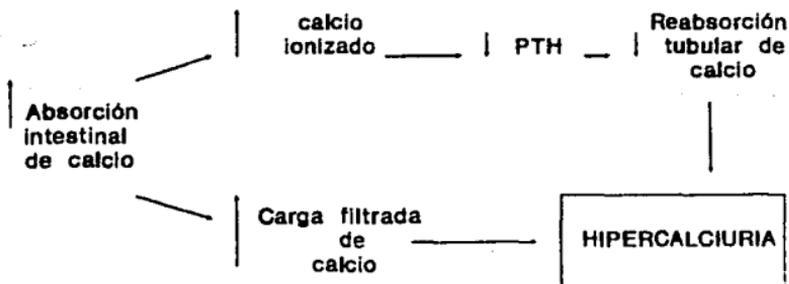
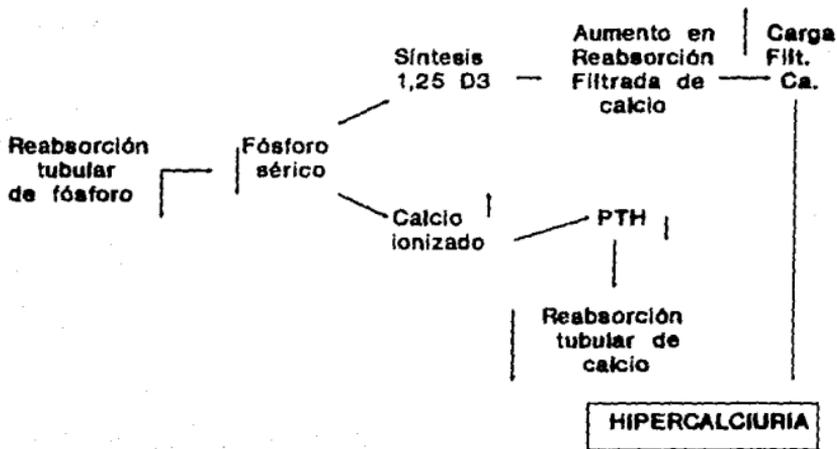


FIGURA-3
FUGA RENAL DE FOSFORO



En la clasificación de hipercalciurias de Pak (17) ya mencionada, se incluye el exceso primario (idiopático) de 1,25-Dihidroxitamina D que se caracteriza por el exceso de esta forma activa de la vit. D, la cual favorece la hiperabsorción intestinal de calcio y puede estimular la resorción ósea. La tasa de síntesis para vit. D marcada esta muy incrementada, estos pacientes pueden representar la más severa forma de hiperabsorción intestinal de calcio, estos pacientes son candidatos al tratamiento con inhibidores de la 1,25-dihidroxitamina-D.

En las alteraciones tubulares renales combinadas, descritas en la misma clasificación de Pak (17), el mismo paciente puede tener más de 1 de 3 defectos: fuga de fosfato, fuga de calcio o síntesis elevada de vitamina D. Finalmente el exceso de prostaglandinas se caracteriza por niveles elevados de PGE2 lo cual favorece la fuga renal de calcio ó puede producir una excesiva movilización de calcio de hueso, por estimulación de la resorción ósea, aunque este estado de exceso de prostaglandinas es una entidad rara de hipercalciuria y nefrolitiasis, esta presente y el tratamiento esta dirigido a la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Teóricamente el tratamiento de las hipercalciurias debe dirigirse a los mecanismos fisiopatológicos que las producen. Así por ejemplo, la hipercalciuria absorptiva establece un balance positivo de calcio en el cual el riñón funciona como una válvula de

estrada. Si se aplicamos directamente el calcio, por ejemplo, a la excreción de calcio por ejemplo en la hiperuricosuria, se puede decir que desde este mecanismo normal de excreción, se pasa a un mecanismo de la absorción intestinal de calcio que se normaliza, al menos en funcionamiento más fisiológico. Por el contrario, el aumento de las pérdidas de la hiperuricosuria renal, correspondiente a una pérdida directamente el defecto tubular al disminuir la excreción.

11.- HIPERURICOSURIA

Se puede definir como la excreción de más de 600 mg en mujeres y más de 750 mg en hombres de ácido úrico en las orinas por sobrepasados con más frecuencia por mujeres. El ácido úrico por individuos normales.

Los pacientes hiperuricosúricos que forman cálculos de urato de sodio generalmente padecen una forma grave de hiperuricemia por un aumento excesivo de producción. En el grado de hiperuricemia por

hiperuricemia moderada se excreta un 20% de ácido úrico en las orinas. En el grado de hiperuricemia grave se excreta un 30% de ácido úrico en las orinas. En el grado de hiperuricemia muy grave se excreta un 40% de ácido úrico en las orinas. En el grado de hiperuricemia extrema se excreta un 50% de ácido úrico en las orinas.

La hiperuricemia se define como un nivel de ácido úrico en la sangre superior a 7 mg/dl. La hiperuricemia se define como un nivel de ácido úrico en la sangre superior a 7 mg/dl. La hiperuricemia se define como un nivel de ácido úrico en la sangre superior a 7 mg/dl.

escape. Si empleamos diuréticos del tipo tiazida, que disminuyen la excreción de calcio por aumento en la reabsorción tubular, se impide este mecanismo normal de escape. En cambio el bloqueo de la absorción intestinal de calcio y/o su reducción dietética funcionarían más fisiológicamente. Por el contrario, el empleo de tiazidas de la hipercalciuria renal corregiría o modificaría directamente el defecto tubular al disminuir la calciuria.

II.- HIPERURICOSURIA

Se puede definir como la excreción de más de 650 mg en mujeres y más de 750 mg en hombres de ácido úrico; estos límites son sobrepasados con más frecuencia por sujetos litiasicos que por individuos normales.

Los pacientes hiperuricosúricos que forman cálculos de oxalato de calcio generalmente padecen una forma grave de enfermedad con un elevado índice de recurrencia. En el grupo de pacientes con nefrolitiasis estudiados en el INNSZ de 328 pacientes la incidencia fué del 9.1%, en el grupo de Coe fué del 23.3% o sea 121 de 463 pacientes (38). El origen de esta hiperuricosuria es habitualmente dietética en un grupo; en el otro grupo con hiperuricemia e hiperuricosuria es el resultado de la sobreproducción y de hipersecreción.

La formación de cálculos de oxalato de calcio parece ocurrir por la precipitación de cristales de urato de sodio cuyas caras o facetas coinciden con las de oxalato de calcio mono o dihidratado

(26) esta conjunción de caras inician el crecimiento epitaxial en presencia de una orina con niveles adecuados de oxalato de calcio y de ácido úrico.

Actualmente el uso crónico de alopurinol en pacientes con hiperuricosuria reduce drásticamente la formación de cálculos de oxalato de calcio (38, 26).

III.- ACIDOSIS TUBULAR RENAL

La acidosis renal distal o tipo I ya sea de la variedad hereditaria o por aparición ocasional y sin enfermedad sistémica asociada, con gran frecuencia se asocia a nefrocalcinosis y formación de cálculos (39). La acidosis renal proximal o tipo II, la forma distal adquirida por enfermedad autoinmune, nefrotóxicos o enfermedad renal primaria, así como, otras formas de acidosis tubular renal no dan lugar a formación de cálculos. Los cálculos de la acidosis tubular renal distal son de fosfato de calcio y habitualmente resultan de una combinación de hipercalciuria, orina alcalina y fosfaturia. La presencia de acidosis metabólica favorece la movilización de calcio del hueso. La hipercalciuria estimula la secreción de PTH (40), la presencia de PTH debería incrementar la reabsorción tubular de calcio, sin embargo, parece ser que la acidosis metabólica impide el efecto tubular de esta hormona como se demostró en ratas acidóticas tiroparatiroidectomizadas. A pesar del aumento de la hormona paratiroidea, el paso de la 25 OH vit. D3 a 1, 25(OH)2 vit. D3 esta bloqueado en la

acidosis metabólica (41). Y posiblemente esta es la razón para que no haya hiperabsorción intestinal de calcio en esta forma de hipercalciuria.

La formación de cálculos de fosfato de calcio esta favorecida por un aumento en las formas PO_4 y HPO_4 así como la calciuria resultante de la acidosis.

Al mismo tiempo el citrato urinario se oxida más rápidamente en la mitocondria por la acidosis y esta caída del citrato aumenta la fracción ionizada de calcio y facilita la nucleación de las sales de fosfato de calcio.

La administración de alcalinos mejora la acidosis y hace desaparecer la nefrocalcinosis. Sin embargo los informes son contradictorios: unos autores, encontraron que la nefrocalcinosis se estabiliza con el tratamiento (42). Otros autores, en 6 casos seguidos por varios años encontraron que antes del tratamiento se habían formado 96 piedras por 100 años/paciente y después de alcalinización se habían reducido a 2 piedras de 43 años/paciente (43).

HIPEROXALURIA

Es interesante mencionar que aún cuando la litiasis por oxalato de calcio es la más común de todas las piedras, la excreción urinaria de oxalato siempre se encuentra dentro de límites normales. Sin embargo existe un grupo de pacientes con hiperoxaluria que forman cálculos de oxalato de calcio por sobre-

saturación (44). Cuando la hiperoxaluria es muy grave daña los riñones, produce nefritis túbulo intersticial, trastornos tubulares, uremia e insuficiencia renal. La hiperoxaluria hereditaria tipo I o tipo II es muy parecida en su presentación (45).

El tipo I se caracteriza porque excreta más de 100 mg/24 horas de oxalato, así como glixilato y glicolato. El tipo II además de la hiperoxaluria eleva el ácido L-glicerico. Otras formas de sobreproducción metabólica de oxalato se han descrito en: deficiencia en piridoxina, ingestión de etilenglicol o metoxifluorano.

La hiperoxaluria secundaria a hiperabsorción intestinal se ha descrito en padecimientos tales como: la ingestión elevada de oxalatos, resección de ileon, sprue, insuficiencia pancreática, corto-circuito intestinal en obesos, enfermedad de crohn e ingestión de fosfato de celulosa.

El tratamiento de la hiperoxaluria en una primera etapa es el empleo de dietas pobres en grasas y oxalato, hidratación y si esto no es suficiente carbonato de calcio (1 a 4 gramos diarios) o colestiramina resina que fija oxalato (45).

LITIASIS POR ACIDO URICO

El 5-10% de los cálculos renales están constituidos por ácido úrico.

Las piedras por ácido úrico son muy comunes en pacientes gotosos y con mucha frecuencia desarrollan cálculos antes de síntomas articulares (46). La posibilidad de formar cálculos depende del grado de hiperuricemia y de hiperuricosuria. Las piedras de ácido úrico son radiolúcidas y tienen una gran tendencia a formar cálculos coraliformes. La litiasis por ácido úrico puede reducirse de tamaño o aún deshacerse con tratamiento médico.

La hiperuricosuria masiva que habitualmente se observa en padecimientos malignos tratados con antimetabolitos pueden dar lugar a obstrucción intrarenal en túbulo renales por el depósito masivo de cristales.

La formación de cálculos habitualmente ocurre en presencia de orinas sobresaturadas con ácido úrico y en presencia de un pH menor de 6 y cercano a 5. Entre más urato de sodio hay en la orina menor es la probabilidad de formar cálculos y esta sal aumenta a medida que se incrementa el pH. Para que ocurra una cristaluria significativa y formación de piedras, se requiere una sobresaturación por ácido úrico condicionada por: hiperuricosuria, deshidratación o una orina ácida.

La formación de cálculos puede ser de origen idiopático y hay dos formas la esporádica y la familiar (47). Esta última se

presenta en edad temprana, la excreción de ácido úrico en orina es normal así como el ácido úrico en sangre, pero el pH urinario es constantemente ácido y la formación de amonio urinario esta disminuido. El origen de la formación de cálculos es el pH ácido cuya causa es desconocida. La gota da lugar a litiasis por una mezcla de pH ácido e hiperuricosuria. El síndrome de Lesch-Nyhan produce hiperuricemia y litiasis recurrente en riñón. Las enfermedades malignas mieloproliferativas o leucemias granulocíticas crónicas, al tratarse, se produce destrucción celular, hiperuricosuria y formación de cálculos de ácido úrico.

Drogas como el probenecid y la aspirina sobre todo en sujetos que ingieren gran cantidad de purinas condicionan hiperuricosuria muy significativa que puede dar lugar a cálculos.

El tratamiento de esta forma de litiasis radica en una buena hidratación y alcalinización de la orina con bicarbonato o con mezclas de citrato de potasio y ácido cítrico. También el uso de alopurinol que bloquea el paso de xantina a hipoxantina lo cual disminuye la síntesis de ácido úrico ha sido un excelente tratamiento de la gota sintomática (48).

Pacientes con cálculos de ácido úrico por hiperuricosuria deben ser tratados crónicamente con esta droga a dosis que oscilan entre 300-600 mg/24 horas.

LITIASIS POR INFECCION

Las piedras secundarias por infección están constituidas por *struvita*, sustancia primeramente identificada en el siglo 18 y compuesta de fosfato de amonio y magnesio ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$). Estas piedras también se les llama de infección o de triple fosfato. En la actualidad se sabe que los cálculos por infección están constituidos por una mezcla de *struvita* y de carbonato de *apatita*. La presencia de *struvita* siempre implica la presencia de bacterias productoras de ureasa. Los cálculos de *struvita* tienen la característica de ramificarse, crecer y adoptar el típico aspecto coraliforme y tienden a introducirse hacia los sistemas colectores del riñón. La ureasa bacteriana hidroliza la urea y la transforma en amoníaco. El amoníaco en la orina se hidroliza y forma hidróxido de amonio y el CO_2 se hidroliza en ácido carbónico y carbonato. La infección con bacterias ureolíticas produce en el líquido tubular y en la orina que emerge hacia la pelvis, una concentración elevada de amonio y de bicarbonato y de un pH alcalino. Estas condiciones químicas favorecen la formación de cálculos de carbonato de *apatita* y de *struvita*.

Todas las orinas normales están insaturadas con respecto a la *struvita*, así que el control de la infección disminuiría teóricamente la concentración de amonio y carbonato en la orina. Pero en la orina normal el carbonato de *apatita* puede estar en límites metastables, por lo tanto, para que una piedra infectada se

disuelva depende más de la concentración de apatita y no de struvita. Los proteus (*vulgaris*, *mirabilis*, *morgagni*, *rettgeri*) poseen ureasa en un 92 a 99% de las cepas aisladas (49), la *klebsiella pneumoniae* fue ureasa positiva en un 64%, *Serratia marcescens* en 29%, *Serratia liquefaciens* en 5% y *Enterobacter aerogenes* en 2.6% la *E. coli* y el *Citrobacter* no contenían ureasa. Los germenos producen sobresaturación del ambiente que los rodea, así que, los cristales de struvita tienden a formarse alrededor de racimos de bacterias. Como resultado, las bacterias se mantienen protegidas por un caparazón de cristales y nunca son arrastrados por la orina, es por esto, que cada fragmento de cálculo está infectado y puede producir proliferación bacteriana e infección de la orina. Fragmentos pequeños del gran cálculo coraliforme pueden anidarse en distintas porciones del tracto urinario y dan lugar a nuevos focos de infección y de bacteriuria. Es importante señalar que estas piedras se desarrollan habitualmente en pacientes con distintas formas de uropatía obstructiva y/u otras litiasis por cálculos de sales de calcio, ácido úrico o cistina que se pueden infectar y dar lugar a cálculos de struvita. Pacientes con vejigas paralíticas por lesión medular crónicamente infectadas están predispuestos a esta forma de litiasis. Griffith (49) estima que de 435 de estas operaciones hubo recurrencias de 118 casos (27%) dentro de los siguientes 6.3 años y la infección urinaria persistió después de

la cirugía en 129 de los 315 casos o sea en el 41%. Una segunda pielolitomía es más ardua que la primera y en cálculos coralliformes no tratados se requiere nefrectomía en el 50%.

El tratamiento antimicrobiano y las medidas conservadoras pueden ser mejores que el empleo de cirugía en casos seleccionados, sobretodo aquellos con un solo riñón (50). El uso crónico de antibióticos con sensibilidad adecuada, reducen la cuenta bacteriana y pueden impedir el crecimiento del cálculo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefrolitiasis es una enfermedad común, asociada a elevada morbilidad médica y quirúrgica. Por lo que el estudio metabólico es capaz de identificar una o varias alteraciones, el tratamiento de estas anomalías permite: disminuir la morbilidad médica y quirúrgica y abatir la recurrencia.

HIPOTESIS

El diagnóstico metabólico adecuado de la nefrolitiasis permite establecer un tratamiento específico y abatir la recurrencia de la enfermedad.

OBJETIVOS

- A.- Clasificar la anomalía metabólica de la nefrolitiasis de acuerdo a un estudio metabólico establecido.*
- B.- Administrar un tratamiento específico de acuerdo al diagnóstico metabólico.*
- C.- Conocer el número de piedras formadas antes y después de recibir un tratamiento específico.*
- D.- Identificar si el tratamiento disminuyó y/o abatió la recurrencia médica y quirúrgica.*
- E.- Conocer la adherencia de la población en estudio en la clínica de litiasis.*

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio a 153 pacientes, que fueron seleccionados de 403 pacientes con estudio metabólico completo, de la clínica de litiasis y metabolismo mineral, del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes con nefrolitiasis con estudio metabólico completo, estudio radiográfico (placa simple de abdomen y urografía excretora) y seguimiento de por lo menos un año.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Los pacientes con estudio metabólico incompleto y seguimiento menor a un año.

El estudio metabólico al que fueron sometidos los pacientes fue el siguiente: Se recolectaron 4 muestras de orina de 24 horas; dos con un conservador ácido (HCL concentrado 10 ml) y dos con alcali (NAOH al 1 normal). En las muestras acidas se cuantificó calcio, fósforo, sodio, potasio y creatinina y en las muestras alcalinas ácido úrico y creatinina. Simultáneamente a las muestras de orina se obtuvieron 4 muestras de sangre sin torniquete para cuantificar sodio, potasio, cloro, calcio, creatinina, fósforo y hormona paratiroidea. Finalmente se recolectó una 5a muestra despues de someter al paciente a una dieta de 800 mg de calcio a base de leche y quesos por 5 dias, en esta muestra ácida se cuantificó calcio, fósforo, sodio y creatinina.

Se clasificó como hipercalciuria cuando el valor de calcio urinario de 24 hs. Fue mayor de 200 mg en mujeres y 250 mg en hombres, hiperuricosuria con valores superiores a 750 mg en mujer y 800 mg en hombre e hiperuricemia con valor mayor a 5.8 mg/dl en mujer y 7.2 mg/dl en hombre.

Se revisaron los expedientes clínicos de los 153 pacientes para obtener los siguientes datos: sexo, edad, número de piedras formadas antes del estudio metabólico, tratamiento médico que se hizo de acuerdo al diagnóstico metabólico, número de piedras formadas después del tratamiento, seguimiento de los pacientes, número y tipo de procedimientos quirúrgicos realizados antes y después de diagnóstico metabólico, tratamiento y hospitalización. Se compararon el número de piedras formadas antes y después del tratamiento en cada uno de los 7 grupos, así como la morbilidad médica y quirúrgica (el número de procedimientos quirúrgicos realizados antes y después de tratamiento en cada grupo). Y se analizó el tipo y tiempo de tratamiento en cada grupo, de acuerdo al diagnóstico metabólico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Las comparaciones entre los grupos, respecto al tratamiento, se hizo con la prueba T de Student para muestras pareadas. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrada para establecer la significancia del tratamiento quirúrgico en cada grupo.

En lo que se refiere a mediciones de laboratorio; las concentraciones de calcio sérico y urinario fueron determinadas con espectrofotometría por absorción atómica, las determinaciones de ácido úrico sérico y urinario se hicieron por el método de uricasa, las determinaciones de creatinina sérica y urinaria se hicieron por autoanalizador.

El manuscrito y la redacción de la tesis se realizó en computadora (PC Unisys Workstation Series 300); con el programa Wordperfect, las gráficas y tablas se realizaron también en computadora con el programa Harvard-Graphics y el procesamiento de valores numéricos y análisis estadístico se realizó en los programas: Lotus-123 y Epistat, respectivamente.

RESULTADOS

Después del estudio metabólico completo que se hizo a los pacientes se clasificaron en 6 grupos (tabla 2). Y se formó un séptimo grupo; fue seleccionado de los primeros 4 grupos, por pacientes que no recibieron tratamiento con medicamentos (Pie 1).

De acuerdo a la distribución por sexos, el 68% fueron hombres y el 32% mujeres (Pie 2).

El primer grupo de pacientes fue el de hipercalciuria absortiva + alteraciones del ácido úrico (hiperuricemia y/o hiperuricosuria) lo formaron 70 pacientes: 71% hombres y 29% mujeres, formaron 302 piedras (1.3 piedras/año/paciente) antes del estudio metabólico y del tratamiento, después de recibir tiazidas (clortalidona 50 mg/día) y alopurinol (300 mg/día) durante 3.7 ± 2.8 años, formaron 82 piedras (0.75 piedras/año/paciente) $p < 0.001$ (fig. 1 y tabla 3).

El segundo grupo de pacientes fue el de hipercalciuria absortiva; lo formaron 22 pacientes: 27% hombres y 73% mujeres.

(18 normofosfatémicos y 4 hipofosfatémicos); formaron 54 piedras (1.2 piedras/año/paciente) antes del tratamiento, después de la administración de tiazidas (clortalidona, a una dosis de 50 mg/día) durante 4.5 ± 2.8 años, formaron 21 piedras (0.4 piedras/año/paciente) $p < 0.001$ (fig. 2).

El tercer grupo de pacientes fue el de hiperuricosuria + hiperuricemia; lo formaron 14 pacientes: 64% hombres y 36% mujeres, formaron 28 piedras (1.09 piedras/año/paciente) antes de tratamiento, después de la administración de alopurinol (a una dosis de 300 mg/día) durante 5.2 ± 3 años, formaron 14 piedras (0.54/piedras/año/paciente) $p < 0.01$ (fig. 3).

El cuarto grupo de pacientes fue el de hiperuricemia; lo formaron 9 pacientes: 78% hombres y 22% mujeres, formaron 17 piedras (1.09 piedras/año/paciente) antes del estudio metabólico y de tratamiento, después de recibir alopurinol (a una dosis de 300 mg/día) durante 5.1 ± 3.2 años, formaron 11 piedras (0.5 piedras/año/paciente) $p < 0.005$ (fig. 4).

El quinto grupo de pacientes fue, sin diagnóstico metabólico; lo formaron 5 pacientes: 40% hombres y 60% mujeres, formaron 9 piedras (1.6 piedras/año/paciente) antes del estudio metabólico, este grupo de pacientes no tomó ningún medicamento, después de 6.2 ± 6.1 años de seguimiento formaron 4 piedras (0.25 piedras/año/paciente) $p > 0.05$.

El sexto grupo de pacientes, fue el de hiperparatiroidismo primario; lo formaron 4 pacientes: 50% hombres y 50% mujeres, formaron 16 piedras (1.8 piedra/año/paciente) antes del estudio metabólico y de tratamiento, posterior al tratamiento, que fue quirúrgico en todos los pacientes formaron 2 piedras (0.25 piedras/año/paciente) $p < 0.005$.

El séptimo grupo de pacientes, lo formaron 29 pacientes: 72% hombres y 28% mujeres, este grupo no recibió ningún medicamento, y se formó de los primeros 4 grupos: 4 pacientes (13.8%) del grupo de hipercalciuria absortiva, 10 pacientes (34.5%) del grupo de hipercalciuria absortiva más anomalías del ácido úrico, 12 pacientes (41.4%) del grupo de hiperuricemia y 3 pacientes (10.3%) del grupo de hiperuricemia más hiperuricosuria.

Este grupo formó 78 piedras (1.1 piedra/año/paciente) antes del estudio metabólico, y recibieron como tratamiento medidas conservadoras (hidratación y seguimiento en la clínica de litiasis y metabolismo mineral).

Después de un seguimiento promedio de 2.5 ± 1.8 años, formaron 15 piedras (0.2 piedras/año/paciente) $p < 0.005$ (fig. 5) y tabla 3.

MORBILIDAD QUIRURGICA.-

En lo que respecta a morbilidad, hospitalización y procedimientos quirúrgicos: el primer grupo de pacientes con hipercalciuria absortiva más anomalías del ácido úrico, tuvieron un 60% de pacientes hospitalizados, 2 cistoscopias, 19 ureterolitotomías, 18 pielolitotomías, y 2 nefrectomías (tabla 4).

El segundo grupo de pacientes con hipercalciuria absortiva, tuvieron un 18% de pacientes hospitalizados, 2 cistoscopias, 2 ureterolitotomías y 2 pielolitotomías.

El tercer grupo de pacientes con hiperuricosuria más hiperuricemia tuvieron un 43% de pacientes hospitalizados, 2 uretero-

litotomías, 4 pielolitotomías y 2 nefrectomías. El cuarto grupo de pacientes con hiperuricemia tuvieron un 30% de pacientes hospitalizados, 1 cistoscopia, 1 ureterolitotomía y 2 pielolitotomías.

En el quinto grupo de pacientes con hiperparatiroidismo, las únicas cirugías realizadas fueron solo por paratiroidectomía.

El sexto grupo de pacientes sin diagnóstico metabólico tuvieron un 60% de pacientes hospitalizados, 3 ureterolitotomías, 1 pielolitotomía y 1 nefrectomía.

El séptimo grupo de pacientes, tuvieron 34% de pacientes hospitalizados, 3 ureterolitotomías, 2 pielolitotomías y 5 nefrectomías. (tabla 4).

Posterior al tratamiento médico: el primer grupo tuvo 13.3% de pacientes hospitalizados, 1 cistoscopia, 3 ureterolitotomías, y 7 pielolitotomías, ($p < 0.005$) Tabla 5.

El segundo grupo tuvo 13% de hospitalizaciones, 3 ureterolitotomías y 1 pielolitotomía, ($p < 0.05$).

El tercer grupo tuvo 6.6% de hospitalizaciones y 1 ureterolitotomía, ($p < 0.05$), el cuarto grupo no tuvo hospitalizaciones, ni procedimientos quirúrgicos ($p < 0.01$), el sexto grupo de pacientes sin diagnóstico metabólico tuvo 20% de hospitalizaciones, y 1 ureterolitotomía ($p < 0.005$).

El grupo 7, tuvo 3.4% de hospitalizaciones y 1 ureterolitotomía,

este grupo con medidas generales abatió significativamente la morbilidad quirúrgica, ($p < 0.05$) tabla 5.

DISCUSION

El establecimiento de un programa terapéutico para la nefrolitiasis, dirigido a revertir las anomalías fisicoquímicas y fisiológicas, estan basados en que la corrección de la anomalía metabólica subyacente, permitiría abatir o disminuir la formación de piedras y su recurrencia.

Para probar esta hipótesis, se establecieron diversos regímenes terapéuticos, de acuerdo al tipo de anomalía metabólica.

Los resultados que se obtuvieron con el tratamiento en los diferentes grupos, demostraron: 1) reducción en la formación de piedras y 2) disminución en la morbilidad quirúrgica, en todos los grupos estudiados.

En los 7 grupos que se estudiaron, la respuesta que se obtuvo fue favorable, los resultados del presente estudio coinciden con los que obtuvieron Coe, Pak y Yendt (38, 51-52).

Coe demostró la eficacia de tratamiento dirigido a corregir la anomalía metabólica en 202 pacientes, con hipercalciuria y/o hiperuricosuria, después de recibir tratamiento con tiazidas y alopurinol por 2.3 años; la frecuencia de formación de nuevas piedras y recurrencia disminuyó en forma significativa ($p < 0.001$).

El tratamiento con tiazidas y alopurinol fue una forma efectiva de prevenir la recurrencia, que se observó al segundo y tercer

año post-tratamiento, en forma similar los pacientes del presente estudio con hipercalciuria sola o combinada con alteraciones del ácido úrico respondieron significativamente con tiazidas más alopurinol en los primeros 3 años de tratamiento.

Pak demostró que la terapia selectiva, dirigida a corregir la anomalía metabólica, disminuyó la formación de piedras y abatió la recurrencia en 128 pacientes, con hipercalciuria absorptiva, fuga renal de calcio, hiperuricosuria y trastornos mixtos, después de recibir tiazidas, alopurinol, fosfato de celulosa y ortofosfato, de acuerdo al diagnóstico metabólico, la formación de piedras disminuyó de 1.9-2.28 piedras/año/paciente/ a 0.09-0.55 piedras/año/paciente ($p < 0.005$) durante 1.7 a 3.3 años de tratamiento, que se observó posterior al segundo año de tratamiento.

Yendt informó en 1970, sus primeros 5 años de experiencia en el tratamiento con tiazidas en 72 pacientes con nefrolitiasis por hipercalciuria; la respuesta fue excelente. La formación de piedras disminuyó de 1.1 piedras/año/paciente a 0.53 piedras/año/paciente ($p < 0.005$) durante 5 años de tratamiento con hidrocortiazida.

Inkeri Elomaa y cols. (53) al igual que en el presente estudio, trataron a un grupo de 126 pacientes con nefrolitiasis, de acuerdo a la anomalía metabólica presente: fuga renal de calcio, hipercalciuria absorptiva e hiperparatiroidismo primario. Los

pacientes con fuga renal de calcio fueron tratados con tiazidas, los pacientes con hipercalciuria absorptiva con dieta baja en calcio y fósforo, con y sin tiazidas, y los pacientes con hiperparatiroidismo con cirugía. Se observó, una reducción en la formación de nuevas piedras en todos los grupos de pacientes después de 5 años de tratamiento, con una mejor respuesta en los pacientes que recibieron tiazidas ($p < 0.005$). Este estudio concuerda con el nuestro en la respuesta favorable al tratamiento con tiazidas, sin embargo los pacientes de nuestro estudio respondieron en los primeros 2 y 3 años.

Los resultados de las series de Coe, Pak y Yendt son semejantes a nuestros resultados, se documentó una reducción favorable en la formación de nuevas piedras, después de la terapéutica.

En el tercer y cuarto grupo de pacientes con anomalías del ácido úrico, la disminución en la formación de piedras fué significativa en los primeros dos años de tratamiento, al igual que en el estudio de Coe y cols. (54), en que la respuesta fue favorable en un grupo de 21 pacientes con nefrolitiasis por hiperuricemia o hiperuricosuria, se les administró al igual que en el presente estudio alopurinol, a una dosis de 300 mg/día.

Antes de recibir tratamiento el grupo de pacientes de Coe, formaron 73 piedras, y con el tratamiento disminuyó a 1 piedra durante 1.8 años.

En los pacientes del presente estudio el tratamiento abatió la

formación de nuevas piedras en los siguientes 5 años, la respuesta en el tratamiento fue similar al estudio de Coe y cols (54). En nuestro grupo de pacientes sin diagnóstico metabólico, la formación de nuevas piedras se redujo, con el empleo de medidas conservadoras, Pak y cols. (51) con una conducta terapéutica similar en 4 pacientes sin diagnóstico metabólico obtuvo una remisión del 80% en la recurrencia, en los primeros 2 años.

El séptimo grupo de pacientes, no recibió medicamentos, sólo líquidos y seguimiento en la clínica de litiasis durante 2.5 años; previo al estudio metabólico este grupo formó 78 piedras (1.1 piedras/año/paciente) y durante el seguimiento se redujo a 15 piedras (0.2 piedras/año/paciente) $p < 0.005$.

Estos resultados apoyan los estudios descritos por Hoskin y Lynwood Smith (55); en un grupo de 108 pacientes con nefrolitiasis por hipercalciuria e hiperuricosuria, 96 pacientes formaron 2 o más piedras, los pacientes recibieron sólo medidas conservadoras (hidratación y seguimiento en la clínica durante 5 años) en 53 pacientes no hubo evidencia de nueva formación de piedras y el resto de pacientes (41.7%) continuaron metabólicamente activos ($p < 0.001$).

Los 53 pacientes estuvieron en remisión sólo con medidas generales y asistencia a la clínica de litiasis; el grupo de pacientes de nuestro estudio tuvo un seguimiento menor, sin embargo la eficacia fue mejor, ya que 86.2% de los pacientes estuvo en

remisión en los siguientes 2.5 años de seguimiento y el 13.8% restante continuo con actividad litogénica.

Estos resultados confirman que la adherencia y buen seguimiento en la clínica de litiasis, es una buena forma de disminuir la actividad litogénica en un buen porcentaje de pacientes; es aconsejable que pacientes que sólo tuvieron un episodio litogénico se les administre tratamiento conservador y solo los pacientes con recurrencia se les administren medicamentos.

Al igual que en las series publicadas por Coe y Pak en que las alteraciones metabólicas predominantes fueron: hipercalciuria absortiva o renal y anomalías del ácido úrico, en el presente estudio la anomalía predominante fue la hipercalciuria absortiva sola ó combinada con anomalías del ácido úrico.

En cuanto a morbilidad médica y quirúrgica de nuestro grupo: el grupo que tuvo mayor número de hospitalizaciones y de procedimientos quirúrgicos fue el de hipercalciuria absortiva mas anomalías del ácido úrico, le siguieron en frecuencia los grupos de hiperuricosuria más hiperuricemia y sin diagnóstico metabólico. El grupo que tuvo menor número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos fue el grupo II.

Tanto el número de hospitalizaciones como el número de procedimientos quirúrgicos disminuyó en todos los grupos despues del tratamiento ($p < 0.005$).

Estos resultados apoyan los informes de Coe y cols. (38), ya

que los grupos de mayor morbilidad médica y quirúrgica en su casuística fueron: los pacientes con hipercalciuria absortiva más anomalías del ácido úrico, hiperuricosuria y sin diagnóstico metabólico.

Coe y cols. (38) no mencionan si posterior al tratamiento la morbilidad médica y quirúrgica se abatió en este grupo, en nuestro estudio este punto queda bien asentado.

Por otra parte, al igual que otros informes de la literatura, respecto a nefrolitiasis y morbilidad por sexo (1, 3 y 8), en el presente estudio, predominó el sexo masculino, con excepción de dos grupos en donde la mayoría fueron mujeres: el grupo de hipercalciuria absortiva (73%) y el grupo sin diagnóstico metabólico (60%).

CONCLUSIONES

- A.- La anomalía metabólica más frecuente fue: hipercalciuria absortiva más anomalías del ácido úrico.
- B.- La anomalía metabólica menos frecuente fue: el grupo sin diagnóstico metabólico.
- C.- El tratamiento que se estableció en cada grupo; disminuyó la recurrencia notablemente en los 7 grupos.
- D.- El séptimo grupo, sin administración de medicamentos respondió favorablemente a medidas generales y adherencia a la clínica de litiasis; se disminuyó la recurrencia y morbilidad quirúrgica.
- E.- El tratamiento que se estableció en cada grupo, abatió notablemente la morbilidad quirúrgica en todos los grupos estudiados.
- F.- El grupo de hipercalciuria absortiva más anomalías del ácido úrico; tuvo mayor número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos.
- G.- El grupo de hipercalciuria absortiva sola; tuvo el menor número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos.
- H.- La adherencia a la clínica de litiasis de la población que se estudió fue de 5 ± 2.5 años.

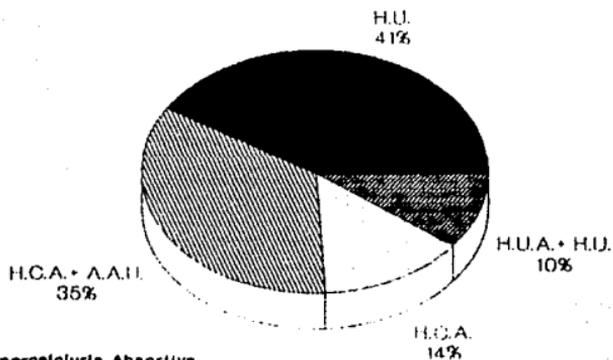
TABLAS Y FIGURAS

**ALTERACIONES METABOLICAS EN 153 PACIENTES
CON NEFROLITIASIS**

	PACIENTES	
	No.	%
Hipercalciuria absortiva + Hiperuricemia y/o Hiperuricosuria	80	52
Hipercalciuria absortiva	26	17
Hiperuricosuria + Hiperuricemia	17	11
Hiperuricemia	21	14
Hiperparatiroidismo primario	4	3
Sin anomalidad metabólica	5	3
Total	153	

TABLA 2

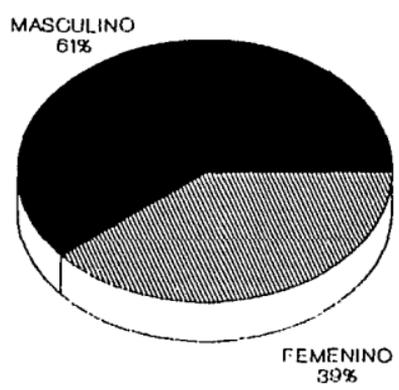
DIAGNOSTICOS DEL SEPTIMO GRUPO DE PACIENTES QUE NO RECIBIO MEDICAMENTOS



H.C.A.- Hipercalcemia Absorptiva
A.A.U.- Anomalías del ácido úrico
H.U.- Hiperuricemia
H.U.A.- Hiperuricosuria

Pie 1

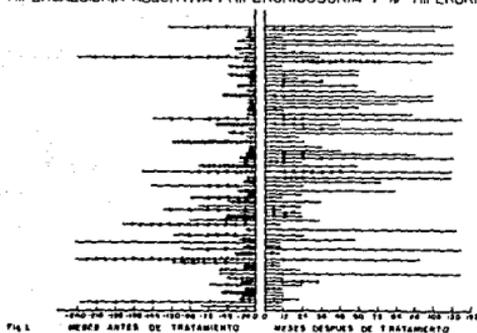
DISTRIBUCION DE LA POBLACION ESTUDIADA POR SEXOS



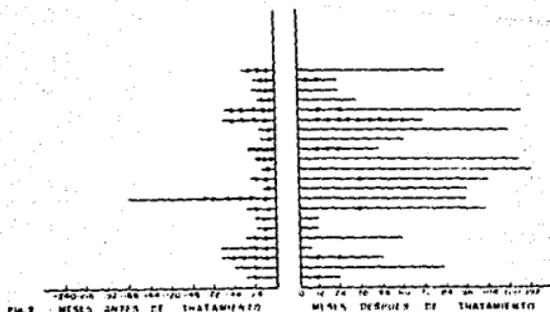
Pie 2

NUMERO DE PIEDRAS FORMADAS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO

Nº DE CALCULOS FORMADO ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO
HIPERCALCIURIA ABSORTIVA + HIPERURICOSURIA Y % HIPERICEMIA

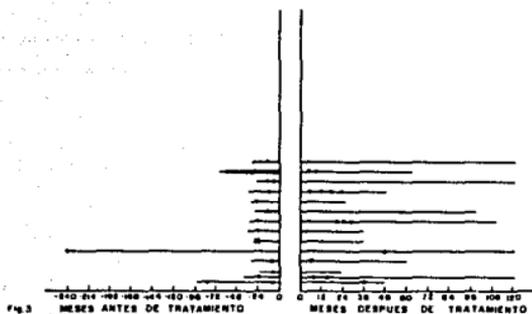


Nº DE CALCULOS FORMADOS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO
HIPERCALCIURIA ABSORTIVA

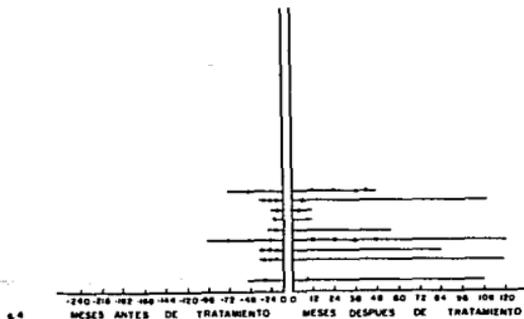


NUMERO DE PIEDRAS FORMADAS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO

Nº DE CALCULOS FORMADOS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO
HIPERURICOSURIA + HIPERURICEMIA

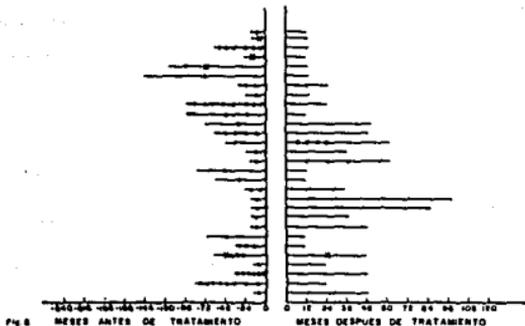


Nº DE CALCULOS FORMADOS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO
GPO. DE PACIENTES CON HIPERURICEMIA



NUMERO DE PIEDRAS FORMADAS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO

Nº DE CALCULOS FORMADOS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO
GPQ. SIN TRATAMIENTO



ANTECEDENTES DE ACTIVIDAD LITIASICA DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES

	H.C.A. A.A.U.	H.C.A.	H.U.U. H.U.	H.U.	S.D.M.	H.P.	G.S.T.
No. Pac.	70	22	14	9	5	4	29
Hombres %	71	27	64	80	40	50	72
Mujeres %	29	73	36	2	60	50	28
No. Piedras A.E.M.C.	1.3	1.2	1.0	1.0	1.8	1.8	1.1
Piedras/año/p							
No. Piedras Desp. Trat.	0.75	0.4	0.78	0.5	0.25	0.25	0.2
Piedras/año/p Trat.							
	Tiazidas + alop.	Tiazidas	Alopurinol		Nada	Quir.	Nada
Tiempo \bar{x} tratamiento Años	3.7±2.8	4.5±2.8	5.2±3	5±3.2	----	---	---
Tiempo \bar{x} Seguimiento	4.8±3.6	5.7±3.8	6.4±4	7.1±4	6.2±6	2.5±2	2.5±1.8

Tabla 3 H.P.- Hiperparatiroidismo S.D.M.- Sin diagnóstico metabólico
 H.C.A.- Hipercalcemia asintomática H.U.U.- Hiperuricemia G.S.T.- Grupo sin
 A.A.U.- Anomalías del ácido úrico H.U.- Hiperuricemia Tratamiento

**MORBILIDAD POR NEFROLITIASIS DURANTE EL
PERIODO PRE-TRATAMIENTO**

	H.C.A.+ A.A.U.	H.C.A.	H.U.U. H.U.	H.U.	S.D.M	G.S.T.
% Pac. Hospit.	80	18	43	30	60	34
No. De Hospit.	42	5	9	3	5	10
Cistos copias	2	2	---	1	---	---
Uretero litotomía	19	2	2	1	3	3
Pieló litotomía	18	2	4	2	1	2
Nefrectomía	2	---	2	---	1	5

H.C.A. HIPERCALCIURIA ABSORTIVA
 A.A.U. ANOMALIAS DEL ACIDO URICO
 H.U.U. HIPERURICOSURIA
 H.U. HIPERURICEMIA
 S.D.M. SIN DIAGNOSTICO METABOLICO
 G.S.T. GRUPO SIN TRATAMIENTO

Tabla 4

**MORBILIDAD POR NEFROLITIASIS DURANTE EL
PERIODO POST-TRATAMIENTO**

	H.C.A.+ A.A.U.	H.C.A.	H.U.U. H.U.	H.U.	S.D.M	G.S.T.
% Pac. Hospit.	13.3	13	8.6	0	20	3.4
No. De Hospit.	10	4	1	0	1	1
Cistos copias	1	---	---	---	---	---
Uretero litotomía	3	3	1	---	1	1
Pleio litotomía	7	1	---	---	---	---
Nefrectomía	---	---	---	---	---	---

Tabla 5

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hiatt R A and Friedman G D. The frequency of kidney and urinary tract diseases in a defined population. *Kidney Int* 1982;22:63-8.
- 2.- Johnson C M, Wilson D M. Renal stone epidemiology: A 25 year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979;16:62-75.
- 3.- Sierakowski R, Finlayson B, Landes R R. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. *Invest Urology* 1978;15:43-58.
- 4.- Coe F L, Keck J, and Norton E R. The natural history of calcium urolithiasis. *JAMA* 1977;238:1519-23.
- 5.- Blacklock N J. The pattern of Urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BE. *Renal Stone Research Symposium*. London: Churchill, 1969:33-47
- 6.- Williams R E. Long term survey of 538 patients with upper urinary tract stones. *Br J Urol* 1963;35:416-37.
- 7.- Marshall N, White RH, De Saintonge MC, Tressider GC, Blandy J P. The natural history of renal and ureteric calculi. *Br J Urol* 1975;47:117-24.
- 8.- Ljunghall S, Christensson T, Wengle B. Prevalence and incidence of renal stone disease in and health screening program. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 41(Suppl):39-53.

- 9.- Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985;11:267-69.
- 10.- Pyrah LN. Clinical picture of renal and ureteric calculus. In: renal calculus. New York: Springer Verlag, 1979;189-200.
- 11.- Ljunghall S, Backman U, Danielson B G. Epidemiology and renal stones. In: Brockis J G, and Finlayson B. Urinary calculus. Massachusetts: PSG Publ Co, 1979:13-22.
- 12.- Williams RE, Long term survey of 538 patients with upper urinary tract stone. *Br J Urol* 1963;35:416-37.
- 13.- Revusova V, Zvara Z, Kridil J. Chronic renal insufficiency in urolithiasis. *Urol Nephrol* 1980;12:325-30.
- 14.- Pak CY, Britton F, Petterson R, Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: Classification, clinical presentation, and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980;69:19-30.
- 15.- Randall A. The etiology of primary renal calculus. *Intern Abstr Surg* 1940;71:209-40.
- 16.- Peña JC. Litiasis urinaria-Fisiopatología y tratamiento. En: Peña Jose C. *Nefrología Clínica*. México: Méndez Oteo 1988:391-411.
- 17.- Pak Ch. Kidney Stones: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. In: Avioli and Krane. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Philadelphia: Saunders 1990:823-49.

- 18.- Nancollas G. *The kinetics of crystal growth and renal stone-formation.* In: Hflisch W G, Robertson L H. *Urolithiasis research.* New York: plenum press, 1976:5-21.
- 19.- Meyer J L and Smith L H. *Growth of calcium oxalate crystals. model for urinary stone growth.* Invest Urol 1975;13: 31-9.
- 20.- Pak C Y C. *Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite.* J Clin Invest 1969;48:1914-22.
- 21.- Peña JC, fishleder S, Galvan P y Herrera Acosta J. *Bases físicoquímicas de la formación de cálculos de oxalato de calcio, medición del grado de saturación por medio del cociente de los productos de actividad.* Rev Inv Clin 1981;33:333-41.
- 22.- Pak C Y C. *Calcium urolithiasis. Pathogenesis, diagnostic and management.* In:Plenum medical. New York:Book Co, 1978: 5-36.
- 23.- Pak C Y C. *Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine stone formers.* Metabolism 1976;25:665-73.
- 24.- Pak C Y C and Arnold L H. *Heterogeneous nucleation between urate calcium, phosphate and calcium oxalate.* Proc Soc Exp Biol Med 1976;153:83-105.
- 25.- Fleisch H. *Inhibitors and promoters on stone formation.* Kidney Int 1978;13:361-71.

- 34.- Pak C. *The hypercalciurias. J Clin Invest* 1974;54:387-400.
- 35.- Caldes D A, Gray R W, Lamans Jr. *The simultaneous measurement of vitamin D metabolites in plasma. Studies in healthy subjects and in patients with calcium nephrolithiasis. J Lab Clin Med* 1978;91:840-49.
- 36.- Zervekh J E and Pak C y C. *Selective effect of thiazide therapy on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal absorption in renal and absorptive hypercalciurias. Metabolism* 1980;29:13-19.
- 37.- Bordier P, Ryckeworth a, Guensa. *On the pathogenesis of the so-called idiopathic hypercalciuria. Am J Med* 1977;63:398-409.
- 38.- Coe F L. *Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hyperuricosuria or no metabolic disorders. Ann Int Med* 1977;87:404-10.
- 39.- Seldin D N and Wilson J D. *Renal tubular Acidosis. In Stanbury J B, and Frederickson D S. The metabolic basis of inherited disease. New York: Mc Graw Hill, 1966:1230-46.*
- 40.- Coe F L et. al. *Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. Kidney Int* 1975;8:262-73.
- 41.- Lee S W, Russell J and avioli L V. *25-Hidroxycholecalciferol conversion impaired by systemic metabolic acidosis. Science* 1977,195:994-96.

- 42.- Wilansky D C, Schneiderman C. Renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *N Engl J Med* 1957;257:399-403.
- 43.- Coe F L and Parks J H. Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann Int Med* 1980;93:60-1.
- 44.- Robertson N G, Peacock M and Norfin B E. Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone formers. *Clin Sci* 1971;40:365-73.
- 45.- Williams H E and Smith L H. Primary Hyperoxaluria. In Stanbury, Wyngaarden J B and Frederickson. *The metabolic basis of inherited diseases*. New York: Mc Graw-Hill, 1972:196-219.
- 46.- Yu T F and Gutman A B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967;67:1133-42.
- 47.- Deuris R, Frank M and Astman A. Inherited uric acid lithiasis. *Am J Med* 1962;33:880-92.
- 48.- Fox I H, Wyngaarden J B and Kelly W N. Depletion of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate in man. A newly observed effect of allopurinol. *N Engl J Med* 1970;283:1177-82.
- 49.- Griffith D P, Gibson J R, Clinton C. Acetolydroxantonic acid: clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J Urol* 1978;119:9-15.
- 50.- Libertino J A, Newman H R, Lytten. staghorn calculi in solitary kidneys. *J Urol* 1971;105:753-57.

- 51.- Pak C Y C, Peters P and Heart G. Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am J Med* 1981;71:615-22.
- 52.- Yendt E and cohanim M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978;13:397-409.
- 53.- Elomaa I, Ala-opas M and Porkka L. Five years of experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1984;132:656-61.
- 54.- Coe F L, Raisz L. Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. *Lancet* 1973;20:129-31.
- 55.- Hosking D H, Van den Berg J C and Smith L. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983;130:1115-18.