

11246
8

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL "LIC. A. LOPEZ MATEOS" ISSSTE



LA UTILIDAD DE LA EVALUACION METABOLICA EN EL PACIENTE
CON ENFERMEDAD LITIASICA URINARIA

EJEMPLAR UNICO

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Título de
CIRUJANO UROLOGO

p r e s e n t a

DR. JUAN OSVALDO CUEVAS ALPUCHE

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A Ernestina . . .

. . . porque tu lágrima formó un torrente
y fertilizó la escarpa sembrada de abrojos, an
hele que tu corazón se endulce con la meliflua
esencia que la vida ha negado a tu próbida vida . . .

. . . madre indulgente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mi reconocimiento a los doctores -
ALBERTO VELARDE CARRILLO Y LAZAR MOUSSA
LI FLAH por su calidad profesional y a-
cadémica indiscutible, ofrecida incondi-
cionalmente durante mi preparación. Mi
gratitud y afecto por su calidad humana . . .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No nos preguntamos qué propósito útil hay en el canto de los pájaros, cantar es su deseo desde que fueron creados para cantar. Del mismo modo no debemos preguntarnos por qué la mente humana se preocupa por penetrar los secretos de -- los cielos y la vida. . .

La diversidad de los fenómenos de la naturaleza es tan grande y los tesoros de los cielos tan ricos, precisamente para que la mente del hombre nunca se encuentre carente de su alimento básico.

Johannes Keppler.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E
=====

	PAG.
INTRODUCCION.	1
GENERALIDADES	3
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	14
ANALISIS	16
COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	30

INTRODUCCION:

La elevada frecuencia de la enfermedad litíásica en muchos países del mundo y en México inclusive, ha preocupado y exigido un continuado esfuerzo de muchos investigadores para conocer el origen de la enfermedad, que por las características bien conocidas de su evolución natural es causa de grandes pérdidas económicas y morbilidad importante en los pacientes, con incapacidad o disminución de la vitalidad progresivas, constituyendo un problema de salud pública.

La etiología variada y multifactorial de la enfermedad litíásica y el número limitado de causas conocidas como productoras de cálculos urinarios, que es la minoría, durante mucho tiempo no justificó el enorme gasto empleado en el estudio metabólico de un paciente, pues como sabemos, la mayor parte de éstos corresponde al grupo etiquetado como "idiopático". Si bien es cierto que aún hay mucho por conocer al respecto, la fisiopatología entendida hasta hoy de la enfermedad es lo suficientemente útil como para orientar una terapéutica adecuada en los casos necesarios, y lo más importante, una prevención en los pacientes con formación repetitiva de cálculos.

Evidentemente que el estudio de un paciente exige un sinnúmero de parámetros a evaluar por las múltiples causas que la producen; reportándose sin embargo, en otras partes del mundo por muchos autores, porcentajes elevados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de certeza diagn6stica con una amplia variedad con los diversos protocolos preconizados por ellos. En el Hospital General Lic. "Adolfo L6pez Mateos" ha permanecido incierta la veracidad de tales estudios y no conocemos la incidencia y muchas otras caracteristicas de -- nuestros enfermos.

Este hecho nos motiv6 la necesidad de efectuar una evaluaci6n metab6lica en forma sistemática, -- prospectiva, de todos los pacientes formadores de cálculos sin enfermedades productoras conocidas, y evaluar el porcentaje de seguridad diagn6stica y la utilidad real de dicho estudio, así como comparar su efectividad con lo reportado por otros autores. Para tal fin se sometió a los enfermos seleccionados al protocolo -- de estudio seguido en el C.H. "20 de Noviembre" con -- los prop6sitos ya mencionados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

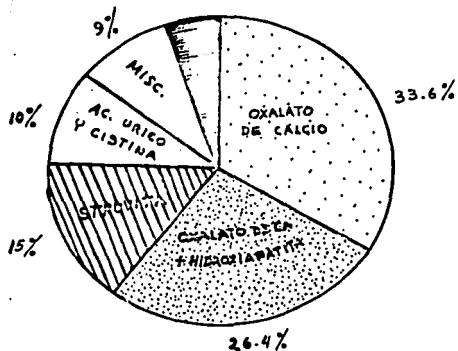
GENERALIDADES:-

La enfermedad litiásica alcanza notoriedad no solamente en virtud de su antigüedad, sino también por su frecuencia en el mundo y en México en particular. So lo en E. U. se sabe que la frecuencia de la enfermedad corresponde al 1% de los enfermos hospitalizados, sin incluir los pacientes con cólicos renales atendidos en consultorios y salas de emergencias. Han ocurrido verdaderas epidemias en muchas ciudades, más notables en Inglaterra durante el siglo pasado en donde 1 de cada 38 pacientes hospitalizados tenían enfermedad litiásica renal. Similares "epidemias" aún se ven en niños del sureste asiático y la India por problemas nutricionales - aún mal conocidos.

Cobra mayor interés la enfermedad cuando se consideran las características de su historia natural, ya bien conocida: cronicidad; generador de angustia importante en el paciente; el pico de mayor incidencia -- del primer ataque durante la 3a. década de la vida; instrumentación y hospitalizaciones frecuentes en ellos; y en forma notable, potencialmente quirúrgica.

En los E.U., 2/3 de todos los cálculos renales están compuestos de oxalato de calcio y oxalato con fosfato de calcio en forma de hidroxapatita⁽¹⁾. Los --

compuestos de fosfato de magnesio y amonio ocurren en el 15%, y son casi exclusivos de los pacientes con infección recurrente del tracto urinario con orina alcalina persistente. Los cálculos de ácido úrico y cistina se presentan en el 10% del total. Otras etiologías raras como apatita pura o brushita, xantina, silicatos, ocupan todos un 9%⁽¹⁾. Fig.A.



Hasta el momento se ha explicado la formación de los cálculos y su crecimiento en base a 3 teorías: La teoría de la cristalización-precipitación; la t. de la nucleación de matrix; y la t. de ausencia de inhibidores de la cristalización^(1,2).

La teoría de la cristalización-precipitación implica que la supersaturación de la orina eventualmente lleva a su precipitación como un cristal con el subse---

cuente crecimiento del mismo. Este tipo de mecanismo está involucrado en cálculos de cistina, ác. úrico, xantina y fosfato de amonio y magnesio mezclados. Sin embargo es difícil su aplicación a cálculos de oxalato de calcio ya que puede ocurrir su precipitación sin supersaturación detectable. La teoría de la nucleación con matrix está basada en la creencia de alguna substancia "matrix" forma un núcleo inicial para el subsecuente crecimiento por precipitación. La "matrix" es una microproteína urinaria, investigada ampliamente por Boyce y cols.⁽¹⁾; ha sido encontrada en todos los tipos de cálculos renales, -- sin embargo, su papel primario en la iniciación de la enfermedad calculosa se ha ido perdiendo pues otros autores (Pak y cols.) han mostrado otros compuestos también con función de nucleadores.

Debido a que la orina puede albergar grandes cantidades de cristaloides en solución, a diferencia de las soluciones acuosas simples, la teoría de la ausencia de inhibidores ha sido propuesta como una explicación lógica de la enfermedad litiasica, principalmente en pacientes con concentraciones normales de solutos urinarios. Un número importante de inhibidores potentes de la formación de cristales ha sido identificado en la orina normal; como el pirofosfato, mucopolisacáridos, difosforatos, pequeños polipeptidos, urea, citrato, magnesio, -- ciertos aminoácidos y metales huella^{(2)*}. A pesar sin em

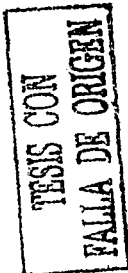
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

bargo, de lo atractivo de ésta teoría, hasta el momento la ausencia constante de alguno de éstos inhibidores no ha sido bien documentada en grupos de formadores de cálculos, excepto por cambios en el pH en los formadores de cálculos de ác. úrico y struvita, y quizás por citrato en pacientes con acidosis tubular renal, y cálculos de oxalato de calcio^(15,16).

Fundamentados en los argumentos antes mencionados, el estudio del paciente formador de cálculos, generalmente está orientado a la investigación de la excreción aumentada de cristaloides específicos urinarios particularmente calcio, oxalato, ác. úrico y cistina. Del mismo modo, las formas mejor caracterizadas y extendidas de enfermedad litiásica son aquellas asociadas con el aumento de excreción de uno de estos compuestos.

Las condiciones más comunes asociadas con hipercalciuria son el hiperparatiroidismo, la acidosis tubular renal tipo I, la intoxicación por vitamina D, el hipertiroidismo, la sarcoidosis, y la hipercalciuria idiopática. Esta última, por sí sola es la causa más común, encontrándose en el 50-70% de los pacientes litiásicos en general.

La hipercalciuria idiopática es una enfermedad prevalente en la edad media de la vida (3a., 4a., y 5a. décadas) con tendencia familiar (autosómico dominante).



te)⁽³⁾. Se caracteriza por nefrolitiasis recurrente de oxalato de calcio, hipercalciuria persistente pero no hipercalcemia, en ausencia de enfermedades conocidas que producen hipercalciuria, ya mencionadas anteriormente. En años recientes, los pacientes han sido clasificados por presentar, en éste grupo; hipercalciuria renal debido a un daño en la reabsorción tubular de calcio, o hipercalciuria absorptiva por aumento de la absorción intestinal de calcio,^(1,22,24,25).

A pesar de que un papel importante en la patogenesis de la enfermedad ha sido puesto en duda sobre la hipercalciuria, en seguimientos clínicos y fisicoquímicos recientes, los resultados de estudios sugieren que la hipercalciuria contribuye a, pero no es la única causa para la formación de cálculos⁽²⁵⁾. Debido a la formación de complejos solubles entre el calcio y el oxalato, un incremento en la concentración de calcio puede ser menos efectivo que un aumento en la de oxalato en la génesis de la saturación urinaria de oxalato de calcio. Esta conclusión sin embargo, no puede generalizarse ya que la relativa importancia de la dieta de calcio puede depender del daño metabólico subyacente que se identifique.

Los estudios de marcación isotópica indican que el hombre normal sometido a dieta libre de purina elabora

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aproximadamente 700mg. de ác. úrico al día (o 10mg/kg. de peso/día). El origen principal de éste metabolito es la degradación nucleoproteínica endógena⁽²²⁾. En el metabolismo de las nucleoproteínas hacia el ácido úrico existen 3 pasos enzimáticos básicos, responsables de las distintas causas de hiperuricemia o hiperuricosuria.

La vía biosintética de la purina es iniciada por la enzima amidotransferasa de PPRP; ésta enzima es retroalimentada positivamente por el sustrato, y negativamente por los ribonucleótidos de purina.

En el segundo paso enzimático la responsable es la enzima HGPRT (fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina). Esta enzima cataliza la reutilización de la hipoxantina, que es producto metabólico intermedio hasta inosina. En el conocido síndrome de Leich-Nyhan -- existe deficiencia genética de dicha enzima.

Por último, las 2 etapas finales de la síntesis del ácido úrico, conversión de hipoxantina a xantina y de ésta en ácido úrico, requieren oxidasa de la xantina. Esta enzima es inhibida específicamente, por el alopurinol. El urato filtrado experimenta reabsorción importante, aproximadamente con el 98% de la carga filtrada renal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sabemos que las condiciones hiperuricémicas asociadas con aumento de la producción de ácido úrico están frecuentemente complicadas con hiperuricosuria y enfermedad calculosa de ácido úrico. Pocos pacientes con hiperuricosuria parecen tener sobreproducción de ácido úrico -- sin hiperuricemia. Es de suma importancia en éstos pa-----cientes principalmente la acidez urinaria que favorece la precipitación de ácido úrico.

Recientemente ha sido descubierto que un síndrome distinto de nefrolitiasis de oxalato de calcio hiperuricémico existe en una proporción significativa de formadores de cálculos. Este síndrome no parece tener relación con la conocida asociación de hipercalciuria e hiperuricosuria, pues se trata de pacientes hiperuricosúricos sin otra causa específica asociada que predisponga a la formación de cálculos de oxalato⁽³⁾.

La única causa conocida de hipercistinuria y -- cálculos de cistina recurrentes es el defecto genéticamente determinado, en el transporte renal de la cistina, lisina, arginina y ornitina^(1,21).

Otro capítulo aparte lo forman los pacientes -- con infecciones del tracto urinario, recurrentes, por microorganismos desdobladores de urea, con precipitación de cristales de triple fosfato. Esta relación causa-efecto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ha sido minuciosamente estudiada y bien determinada. Al respecto ha cobrado nuevo interés el uso del ácido hidroxámico, como medida potencialmente efectiva de tratamiento en éstos pacientes, ya que se trata de un inhibidor de la ureasa bacteriana⁽²⁰⁾.

A pesar de que el oxalato es el componente principal de 2/3 de todos los cálculos renales, la hiperoxaluria como causa de nefrolitiasis es una situación rara. Se han identificado 6 causas principales de hiperoxaluria en el hombre: aumento de ingestión de oxalato o su precursor; deficiencia de piridoxina; hiperoxaluria primaria tipo I; hiperoxaluria tipo II; anestesia con metoxiflurano; e hiperoxaluria secundaria a enfermedad ileal^(1,14).

El ácido oxálico es un ácido orgánico encontrado en la mayoría de las verduras verdes, hojas vegetales. En las personas normales, la absorción intestinal es pobre. Es también un producto metabólico terminal en el hombre derivado de su precursor inmediato, el ácido glicólico, aunque parte puede derivar directamente del ácido ascórbico. Desde un punto de vista mecanicista, la hiperoxaluria puede ser clasificada en 3 categorías principales: aumento de la ingesta de oxalato o su precursor; aumento de la producción endógena; e hiperabsorción del oxalato de la dieta.

La producción endógena aumentada de oxalato -

ocurre en 3 circunstancias, las cuales estan asociadas con anomalías del metabolismo en el glicoxilato. Debido a que la piridoxina es un importante cofactor en la --transaminación del glioxilato a glicina, la deficien--cia de ésta vitamina puede llevar a la acumulación de glioxilato y su subsecuente oxidación a oxalato. La hiperoxaluria primaria tipo I y II, son defectos específicos hereditarios que afectan la vía del metabolismo del glioxilato, con la consecuente acumulación^(1,21).

La hiperoxaluria y la enfermedad litíásica --renal que complica la enfermedad del intestino delga--do, parece estar relacionada a una hiperabsorción es--pecífica del oxalato de la dieta. El mecanismo exacto para la hiperabsorción es desconocido aún, aunque se --sabe está relacionado al grado de esteatorrea.

MATERIAL Y METODOS:-

29 pacientes del Hospital General Lic. "Adolfo López Mateos" fueron seleccionados para un estudio prospectivo, de un grupo de 58 pacientes formadores de cálculos urinarios; todos adultos, 12 hombres y 17 mujeres, con edad media 42 años, diagnosticados mediante -- cuadro clínico, estudio radiográfico, expulsión espontánea o intervención quirúrgica para extracción del cálculo. Los 29 pacientes seleccionados completaron el protocolo de estudio previsto, motivo también por el cual -- se excluyeron los restantes, por estudio incompleto.

Esencialmente es protocolo seguido para todos fué el ya establecido en el Lab. de Pruebas Especiales del C.H. "20 de Noviembre" del ISSSTE, y que consiste en la determinación de Ca, P, ác. úrico, creatinina, P.T.N. por radioinmunoanálisis, fosfatasa alcalina y proteínas séricas, en condiciones basales, sin modificaciones dietéticas o medicamentosas en el paciente. Posteriormente, instruido el paciente para sujetarse a una dieta menor -- de 400mg. de calcio y 100 mEq. de sodio durante 10 días, se citó en ayuno con la orina colectada de 24 hs. del -- último día de restricción dietética. Se tomó éste día -- nueva muestra de sangre venosa para determinar Ca, P, -- creatinina, ác. úrico y fosfatasa alcalina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con 2 hs. de ayuno se tomó la orina colectada en éste período de tiempo para determinación de Ca, P, y creatinina. Posteriormente el paciente tomó una dieta de 1 g. de calcio y 300cc. de agua, oral, y a las 4 hs. se tomaron nuevamente muestras de sangre venosa y orina colectada para las determinaciones correspondientes.

Otros estudios efectuados a los pacientes fueron E.H., Q.Sanguínea, E. General de orina y Urocultivo.

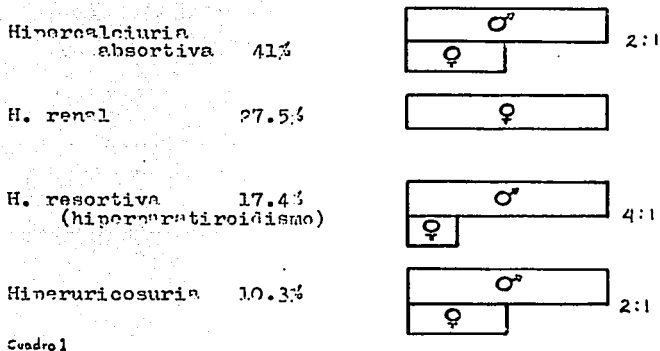
Se excluyeron de éste estudio a los enfermos con estudio metabólico incompleto y con enfermedades conocidas como productoras de hipercalciuria y litíasis urinaria, cuadro No.2.

Tratamientos específicos para cálculos, o drogas que se sabe afectan el metabolismo del calcio, ácido úrico u oxalato (tales como la vitamina D, la aspirina, el ácido ascórbico, tiazidas, etc.) fueron suspendidas en el último mes previo a la evaluación metabólica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:-

De los 29 pacientes estudiados (12 hombres y - 17 mujeres), 22 de ellos presentaron hipercalciuria de - alguno de los tipos mencionados. 8 pacientes correspon- - dieron al tipo renal (27.5%), siendo todos del sexo feme - nino. 12 pacientes correspondieron al tipo absortivo -- (41%), con 8 mujeres y 4 hombres, correspondiendo 8 de - ellos al tipo II, y 4 al tipo I.



Se detectaron 5 pacientes con datos caracterís- - ticos de hiperparatiroidismo (resortiva) entre los cuales - se encontró que 4 de ellos no presentaron hipercalciuria - durante el estudio.

19 de los 29 pacientes mostraron volúmenes uri- - narios bajos (< 2000cc./24hs.) correspondiendo al 65% de - los pacientes estudiados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15 pacientes mostraron baja depuración de creatinina en grado variable, pero en ninguno de ellos menor de 40ml/min., detectándose solo en 5 de ellos discreta elevación de azoados en sangre, con creatinina no mayor de 2.2 mg/dl. 4 de los pacientes con insuficiencia renal crónica pertenecieron al grupo de hiperparatiroidesos.

Todos los pacientes mostraron niveles de proteínas séricas dentro de límites normales, así también todos excepto un paciente catalogado como hiperparatiroideo, -- mostraron PTH (parathormona) sérica normal.

1 paciente del grupo de hipercalciuria abscurtiva mostró hiperuricemia e hiperuricosuria importantes, y otros 2 hiperuricosuria sin hiperuricemia, en el mismo -- grupo.

2 pacientes del grupo de hipercalciuricos de -- tipo renal mostraron también asociación con hiperuricosuria, sin hiperuricemia. Y finalmente un paciente con hiperparatiroidismo primario mostró asociación con hiperuricemia sin hiperuricosuria.

En 4 pacientes no se detectó ninguna anomalía -- en el estudio metabólico de calcio y fósforo, detectándose en 2 de ellos hiperuricemia e hiperuricosuria, y en otro más solo hiperuricosuria.

ANALISIS:-

Es evidente que en éste seguimeitno, la hiper-calciuria se presentó en un gran porcentaje de pacientes formadores de cálculos. Pudimos detectarle en un 76% de ellos, no pudiendo negarla categoricamente en los que no detectamos tal defecto, pues como muchos autores, en estudios tendenciosos con mediciones de calcio urinario en intervalos cortos de tiempo, han demostrado episodios de hipercalciuria con supersaturación urinaria, alternados con disminución en su excreción, promediando finalmente, a. término de 24 hs. cifras normales. De aquí que se hayan ideado un sinnúmero de modelos de medición de la excreción de calcio urinario y disminuir el margen de error en la detección de los estados de supersaturación - urinaria (21).

En éste estudio se ha seguido el modelo preconizado principalmente por Pak y cols. (14), y fundamentalmente la valoración de la relación Ca/Cr, mg. a mg., que como sabemos ésta última, muestra una estrecha constancia en su excreción (13,24,25,26). Otros autores han utilizado la relación del calcio con el coeficiente de creatinina.

Desde luego, en todos los pacientes se eliminó

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

desde el interrogatorio de la historia clínica, enfermedades productoras de hipercalciuria distintas de las que ocupan el motivo de nuestro estudio, enunciadas en el -- cuadro No.2

Hiperparatiroidismo primario	Hipertiroidismo Mixedema
Mielomatosis	Insuf. suprarrenal.
Intox. por vit. D	Tumores ectópicos productores de PTH
Carcinoma metastásico	Disproteïnemia
Síndrome leche-alc.	
Sarcoidosis	
Osteoporosis por inmovilización	

Cuadro 2

En todos los pacientes la medición de proteínas séricas fué normal, pues sabemos que una disminución del calcio total ocurre con disminución de las mismas, a expensas del calcio unido a las proteínas. Por otra parte una disminución del calcio ionizable estimula la secreción de PTH.

Los porcentajes de frecuencia en los diversos tipos de hipercalciuria mostraron similitud con lo reportado en la literatura mundial, pues la mayoría de los au

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tores concuerda con mayor frecuencia de la hipercalcemia absorptiva, ocupando, en sus 3 tipos, el 53%, correspondiendo un 8.4% al tipo renal^(24,25). Nuestros resultados mostraron mayor incidencia de éste último tipo, siendo además interesante que el 100% fueron del sexo femenino. - Esto desde luego amerita análisis en un mayor número de - pacientes pues se reporta similar incidencia para ambos - sexos en otras partes del mundo^(24,25); cuadro No.1

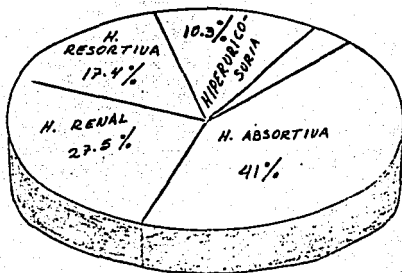


Fig. B.

Para la identificación de la hipercalcemia re-
sorbiva (hiperparatiroidismo primario), no hubo gran difi-
cultad, pues las manifestaciones bioquímicas fueron evi-
dentes y variadas, evitando todo indicio de duda en el --
diagnóstico, aún cuando la corroboración anatomopatológi-
ca no fué posible por diversas causas, llamándo la aten-
ción que solo uno de los casos mostró PTH elevada por RIA,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

siendo en los otros 4 normal. Esto puede hablarnos en favor de que el tipo de hiperparatiroidismo es secundario - en los 4 pacientes mencionados, y primario en el otro, -- pues sabemos que fisiologicamente el control de la paratohormona tiene lugar por su mecanismo de retroalimentación negativo que actúa a nivel del calcio ionizable del plasma, mecanismo susceptible en el tipo secundario⁽²³⁾; situación diferente en el hiperparatiroidismo primario en donde se sabe que la secreción de la PTH es autónoma, no sujeto al control retroalimentario^(21,24,25). Esto desde luego se ha prestado también a controversia, pues otros autores han mencionado la elevación intermitente de la hormona, detectable actualmente con la cuantificación del A³²Pc en orina de 24 hs., como producto metabólico de su secreción, parámetro del cual carecemos⁽²¹⁾, así Campbell menciona un paciente en quien se detectó la elevación de la hormona después de 28 tomas. Sin embargo, como dijimos anteriormente, la gama de datos clínicos y paraclínicos no dejaron duda del diagnóstico.

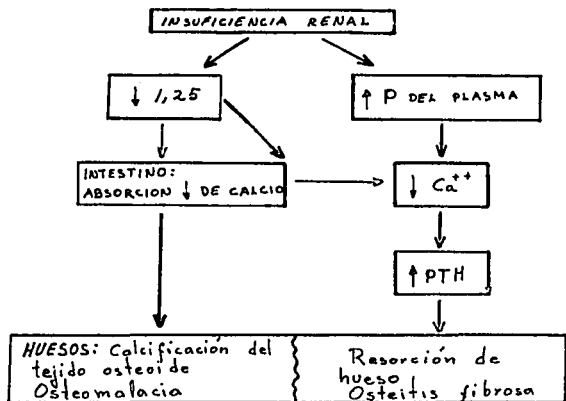
De los 5 pacientes catalogados como hiperparatiroides, en los 5 (100%), se presentó hipercalcemia en varias determinaciones, aún sometidos a dieta hipocálcica por 10 días, y en ayuno. En 3 de ellos (60%) se presentó hipofosfatemia, siendo en los otros 2 en límites inferiores normales. La menor resorción tubular renal fraccional de fósforo, inferior a 80% es prueba clásica de hiperpara

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tiroidismo, aunque la superposición con cifras normales es grande⁽¹¹⁾, se presentó en 4 de los 5 pacientes. En 4 de ellos (80%), el índice de excreción de fosfato estuvo por arriba de las cifras normales manteniéndose elevado en 2, aún con dieta restringida de calcio y fósforo, y en ayuno; éste dato altamente significativo por la presencia de fosfatemia disminuida.

La hipercalciuria, por otro lado, solamente estuvo presente en 2 pacientes (40%), y llamó la atención que con la dieta restringida y el ayuno, el calcio en orina se mantuvo dentro de límites normales, aún por debajo del promedio mostrado en la hipercalciuria absorptiva (<0.11). Con la carga oral de calcio no hubo incremento notorio en la eliminación de calcio, inclusive los que mostraron hipercalciuria con dieta libre. Este fenómeno ha sido comentado por diversos investigadores, explicado por el predominio de la reabsorción de calcio en los túbulos renales por acción de la PTH. Otros datos indirectos que apoyaron el diagnóstico son los ya conocidos que ocurren en el hueso, en donde éste es sustituido por tejido fibroso (osteítis fibrosa), con pérdida de componentes minerales y orgánicos y proliferación de osteoblastos⁽²³⁾, visto en 3 pacientes. La reabsorción subperióstica del hueso solo fué vista en un paciente, aunque también se sabe que éste signo solo es evidente en etapas tardías o avanzadas de la enfermedad.

Estos pacientes desde luego, son candidatos a estudios más específicos, pues contrasta el hecho de que en el hiperparatiroidismo secundario, habitualmente no hay hipercalcemia. Esto tiene importancia terapéutica -- pues el tipo primario sabemos que es eminentemente quirúrgico, y por otro lado, 3 de los pacientes mencionados con PTH normal mostraron depuración de creatinina baja, situación que por otro lado sabemos es causa desencadenante de hiperparatiroidismo secundario por deficiencia crónica de la síntesis de $1.25(\text{OH})_2\text{Vit.D}$, e hipocalcemia consecuente, cuyo manejo se encamina a la restitución de vitamina D, con resultados alentadores, mencionados por Tsang, Akihiko Noguchi y Steichen⁽¹¹⁾, empleando dosis relativamente "fisiológicas" del metabolito y -- excluyendo el bloqueo metabólico. Cuadro No.3



Cuadro 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

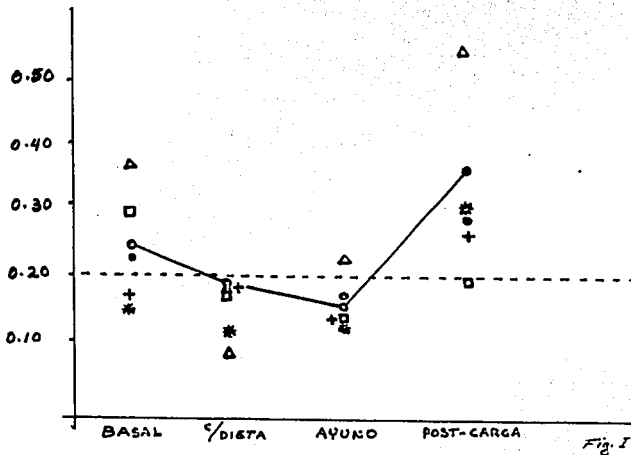
Puede ser necesario en éstos casos la determinación de metabolitos de la vitamina D y ANPC en orina de 24 hs. fundamentalmente para concluir y determinar el tratamiento.

En el caso de la diferenciación entre los tipos de hipercalciuria absorptiva y renal, hubo relativamente mayor dificultad, siendo necesario un análisis detallado de cada parámetro, y algunas veces, repetición del estudio.

La dificultad existe en principio en la identificación de la hipercalciuria en pacientes en que ésta se presentó en grado variable, en el umbral de la normalidad. El consenso general acepta como cifras normales de calciuria $\text{♀} < 200\text{mg.}$; y $\text{♂} < 250\text{mg./24 hs.}$ con dieta libre. Sin embargo esto puede variar de acuerdo con el peso del paciente; calculándolo algunos autores en 4mg./Kg. de peso inclusive^(23,24,25). En tal situación valoramos la calciuria en relación a la creatinina urinaria que sabemos, sigue un patrón con estrecho grado de constancia⁽²⁶⁾. Este tipo de valoración ha sido publicado -- por diversos autores con alto índice de sensibilidad comparado con grupos normales control⁽³⁾, así por ejemplo; observamos que de los 12 pacientes con hipercalciuria absorptiva, 9 de ellos (75%) mostraron calcio/creatinina en ayuno menor a la cifra normal, siendo sin embargo en 6 -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de ellos (50%) la determinación de calcio total en 24 hs. absoluta, por debajo de los límites aceptados como normales. De ésta manera, en la determinación de calcio post-carga oral pudimos apreciar claramente la aparición de hiper calciuria que superó fácilmente la cifra normal de dicha relación; fig. No. I



En los pacientes catalogados como hiper calciu-
ria renal, en 6 de los 8 pacientes detectados (75%), la
cifra Ca/Cr en ayuno se mostró por arriba de lo normal,
presentándose así también poca variación (con persisten-
cia obviamente, arriba de lo normal) en la determinación
post-carga oral de calcio. Fig. No. II

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

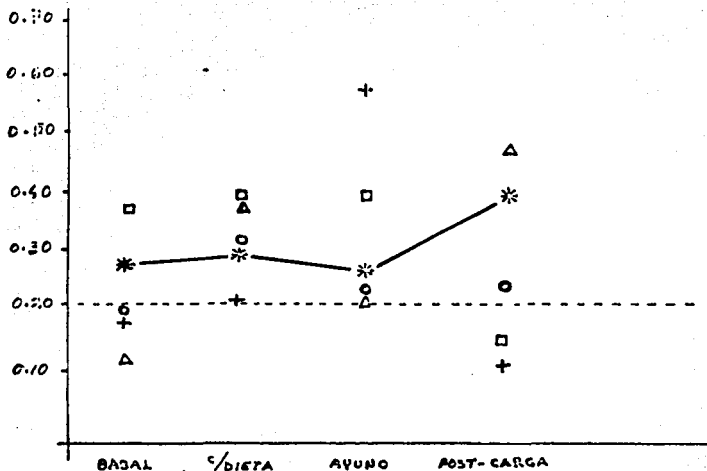


Fig. 11.

Otros parámetros analizados no fueron útiles para la diferenciación de éstas 2 causas, siendo semejantes en ambos grupos.

En relación a la litiásis de ácido úrico, en contramos asociación en un paciente de hipercalciuria con hiperuricemia e hiperuricosuria; aunque éste enfermo mostró datos sugestivos de insuficiencia renal cró-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nica, con depuración de creatinina de 79 ml/min., éste hecho puede explicar la causa de la hiperuricosuria e hiperuricemia, ya que la reducción del índice de filtración glomerular produciría de inmediato retención de uratos, aunque éste es compensado por un aumento notable de la excreción de uratos por nefrona, en caso de insuficiencia renal crónica, de modo que las concentraciones séricas de urato no aumentan en proporción con la disminución del IFG (índice de filtración glomerular). Sin embargo, aunque aumenta la excreción también disminuye la reabsorción tubular del mismo. Estas adaptaciones pueden indicar presencia de un "factor uricosúrico" en la insuficiencia renal crónica⁽²²⁾.

La asociación de hipercalciuria e hiperuricosuria se encontró en 4 pacientes más, pero sin hiperuricemia. A éste respecto se sabe que la enfermedad litiasica es muy activa en pacientes con hipercalciuria idiopática e hiperuricosuria; y la formación de nuevos cálculos excede a la hipercalciuria sola; esto es explicado por el fenómeno de la epitaxia^(3,25,26). Esta situación requiere para el tratamiento efectivo el uso de tiazidas para disminuir la excreción de calcio urinario y el uso simultaneo de alopurinol para disminuir la excreción de ácido úrico^(3,25).

2 pacientes sin anomalías metabólicas de calcio ni hipercalciuria detectable, se encontró que pre-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sentaron hiperuricosuria sin hiperuricemia y 2, hiperuricemia sin hiperuricosuria, éstos 2 últimos con insuficiencia renal crónica.

Por último, un paciente no mostró alteraciones metabólicas en el estudio de calcio, fósforo y ác. úrico, a ningún nivel; obviamente se requiere en él la determinación de otros factores como la deficiencia de inhibidores de la cristalización en orina, o AMPc en orina, parámetros por ahora, no disponibles en nuestro hospital; --- fundamentalmente el citrato urinario demostrada por muchos autores su disminución en pacientes formadores de --- cálculos, más importante en hombres, y se sabe que dicha substancia es un inhibidor directo de la precipitación de fosfato de calcio y del crecimiento de cristales de oxalato de calcio(22,23).

Otros investigadores han mencionado la deficiencia de magnesio urinario como predisponente de urolitiasis de oxalato de calcio, sin embargo, aún hay controversias fuertes en éste sentido(24).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES:-

En este estudio se demostró que la hipercalcemia se presenta en un gran porcentaje de los pacientes formadores de cálculos (76%); hiperuricosuria en el 10.3%. En 3 pacientes (10.3%) detectamos hiperparatiroidismo. En un 29% hubo asociación de hipercalcemia e hiperuricosuria. Solamente un paciente (3.4%) no mostró alteraciones en el estudio. Esto nos lleva a un 96.6% de enfermos detectados con anomalías metabólicas susceptibles de tratamiento actualmente a nuestro alcance.

Estos hechos evidencian de manera inobjetable que el estudio metabólico de calcio, fósforo y ácido úrico en todo paciente litiasico renal es indispensable. En relación al número de cálculos formados necesarios para efectuar dicho estudio, algunos autores han analizado esta situación en pacientes formadores de un solo cálculo, reportando la detección de anomalías metabólicas hasta en un 79%, justificando ampliamente su inclusión en los diferentes programas establecidos. Si se considera el alto riesgo por las características de la historia natural de la enfermedad, y el costo de cada paciente que recidiva, la utilidad es incalculable.

Otro hecho de trascendencia que pudimos detectar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tar fué que más del 70% de los pacientes estudiados muestran volúmenes urinarios bajos, a pesar de las recomendaciones dietéticas, lo que sugiere la necesidad de educación al respecto, hecho que debe abatir la incidencia de litiasis urinaria en la población en general.

Fué sorprendente el hallazgo del 50% de los pacientes estudiados con datos de insuficiencia renal crónica. Sabemos que la enfermedad calculosa renal como causa frecuente de uropatía obstructiva, lleva intrínseco el riesgo de Insuficiencia Renal. Resultaría interesante dirigir un estudio a estos pacientes para definir cuantos de ellos llegaron a tal situación por la persistencia o repetición de la obstrucción, hecho que indiscutiblemente tiene trascendencia por la elevada morbilidad que potencialmente lleva.

En el aspecto técnico del estudio, consideramos indispensable la determinación de AMPc en orina de 24 hs. pues aunque pudimos hacer la diferenciación por muchos otros datos entre los diferentes tipos de hipercalciuria, la utilidad, dada la alta sensibilidad de este parámetro, ha sido demostrada por muchos autores^(24,25), hecho que disminuiría en forma importante el costo del estudio metabólico ya que existen otros protocolos que pueden medir con similar porcentaje de fidelidad las anomalías, --

substituyendo a un número determinado y mayor de parámetros indirectos^(24,25). La comparación del costo, tiempo y especificidad de éste protocolo usado por nosotros, -- con aquellos que utilizan AMPc (adenosinmonofosfato cíclico) es un estudio factible y de trascendencia a efectuar en éste Hospital.

Este estudio puede servir de fundamento para la elaboración del análisis metabólico de rutina en todo paciente litiasico en el servicio de Urologia del Hospital General Lic. "Adolfo López Mateos"; punto fundamental para un análisis posterior de la morbilidad y efectividad del tratamiento o profilaxis a largo plazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA.

1. Hibbard E. Williams; Nephrolithiasis; The New England Journal of Medicine; Jan. 3, 1974.
2. Fredic L. Coe, John Keck; The Natural History of Calcium Urolithiasis; JAMA, Oct. 3, 1977-Vol. 238, No. 14.
3. Kirk D. Cianciolo, Ronald W. Wadle, John R. Lanesky, Steven J. Roth, Gary L. Slick: Incidence, etiology, - diagnosis, and treatment of recurrent urolithiasis: - Results of a 5-year study at an osteopathic referral center; April 1983/Journal of ACA/ vol. 82/No. 8.
4. B. Baggio, G. Gambaro, E. Cessi, S. Favaro and A. Borsatti: Increased urinary excretion of renal enzymes - in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis; The -- Journal of Urology; Vol. 129, June 1983.
5. Sara Sarig, Nissim Garti, Reuven Azoury, Yohann Wax - and Saul Perlberg: A Method for discrimination between calcium oxalate kidney stone formers and normals; The Journal of Urology; Vol. 128, September 1982.
6. William G. Robertson, Munro Peacock, Robert W. Marshall, David H. Marshall and Christopher Nordir: Saturation-inhibition index as a measure of the risk of -- calcium oxalate stone formation in the urinary tract; The New England Journal of Medicine; Jan. 29, 1976.
7. Donald E. Barilla, Constance Notz, Dedre Kennedy, Charles Y. C. Pak: Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias; The

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- renal and absorptive hypercalciurias; The American --
Journal of Medicine; volume 64, April 1978; 570-585.
8. G. Alan Rose: Selected medical aspects of the pro---
blem of calcium oxalate stones: a review; Journal --
of the Royal Society of Medicine; Volume 75, Novem--
ber 1982; 897-899.
9. Michael R. Sage, Anthony D. Lawson, Willis R. Mar---
shall and Rosemary J. Ryall: Medullary Sponge Kidney
and Urolithiasis; Clinical Radiology; 1982; 33, 435--
438.
10. R. Fellstrom, U. Backman, B.G. Danielson, G. Johan---
sson, S. Ljunghall and E. Wikström: Uricemia and uri
nary acidification in renal calcium stone disease; -
The Journal of Urology; vol. 129, February 1983; 256-
259.
11. Reginald C. Tsang, Akihiko Noguchi y Jean J. Steiche
Hiperparatiroidismo; Trastornos pediátricos de para-
tiroides; 1982; 235-244.
12. Charles V. C. Pak: Should patients with single renal
stone occurrence undergo diagnostic evaluation?; The
Journal of Urology, Vol. 127, May., 1982. 855-858.
13. Charles V.C. Pak, Roy Kaplan, Henry Bone, Judith ---
Townsend and Oralee Waters: A simple test for the --
diagnosis of absorptive, resorptive and renal hyper-
calciurias; The New England Journal of Medicine; ---
march 6, 1975; 497-500.
14. Charles V.C. Pak, Christopher Fetner, Judith Townsend
Linda Brinkley, Cherly Northcutt, Donald E. Barilla,
Melvin Kadesky, Paul Peters: Evaluation of Calcium --

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Urolithiasis in Ambulatory Patients; The American Journal of Medicine; Volume 64, June 1978; 979-- 986.
15. M. Menon and C. J. Mahle: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi; The Journal of Urology, vol.129, June 1983. 1156-1160.
 16. Daniel Rudman, Michael H. Kutner, Stephen C. Redd II, William C. Waters IV, Glynda G. Gerron and Julie Bleier: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; vol.34, July 1982. 1052-1057.
 17. Martin I. Resnick, David Munday, William H. Boyce: Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis; Urology, volume XX, Number 4, October 1982.
 18. Charles Y. C. Pak, Catherine S. Dalea, Frederic C. Bartter: Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate; The New England Journal of Medicine, volume 290 Number 4, January 24, 1974.175-180.
 19. Eugene Cunningham, Fabio H. Oliveros and Luiz Nascimento: Metolazone therapy of active calcium nephrolithiasis; Clin. Pharmacol. Ther., November 1982, - Volume 32, number 5. 642-645.
 20. Charles Norwick: New drugs selectively inhibit kidney stone formation; Medical News, JAMA, vol.250, -- No.3, July 15, 1983.
 21. Takuo Koide, Katsuhiko Kinoshita, Kozo Takemoto,

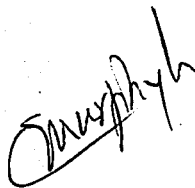
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Sunao Yachiku and Takao Sonoda: Conservative treatment of cystine calculi; *The Journal of Urology*, - vol. 128, September 1982. 513-516.
21. Campbell's: *Urology*, text-book, vol. 1, fourth edition, 1970. 779-878.
22. Laurence H. Beck: *Clinicas Médicas de Norteamérica* Volumen 2, 1981.397-407.
23. Maingoth: *Principios fundamentales de las anomalías de líquidos y electrolitos*, 1980.
24. Paul J. West: Urinary stone formation: patient and management; *The Urologic Clinics of North América*, volume 7, number 1, february 1980. 45-58.
25. Charles Y. C. Pak: The Spectrum and Pathogenesis - of Hypercalciuria; *Urologic Clinics of North América*; vol. 8, No. 2, June 1981. 245-275.
26. Harold A. Harper: *Manual de Química Fisiológica*, - 2a. edición 1969. 394.
27. William H. Boyce and Martin I. Resnick: Biochemical profiles of stone-forming patients: a guide to treatment; *The Journal of Urology*, vol.121, June - 1979. 706-710.
28. U. Backman, B.G.Danielson, G. Johansson, S. Ljunghall and B. Wikström: Treatment of recurrent calcium stone formation with cellulose phosphate; *The Journal of Urology*, vol. 123, January, 1980. 9-13.
29. Lloyd J. Peterson and Keith A. Hruska: The benefits of evaluation of the patient with recurrent - or multiple calcium stones; *The Journal of Urology* vol. 121, June 1979. 766-768.

30. Jeffrey M. Z. Siminovitch, Caldwell B. Escelstun, Jr. and Ralph A. Straffon: Renal Lithiasis and - Hyperparathyroidism: Diagnosis, management and - prognosis; The Journal of Urology, vol.126, De-- cember 1981. 720-722.
31. Ts'si-Fan Yu: Urolithiasis in Hyperuricemia and gout; The Journal of Urology, vol.126, october - 1981. 424-430.
32. Richard Galosy, Lewis Clarke, Darrell L. Ward -- and Charles Y. C. Pak: Renal oxalate excretion - in calcium urolithiasis; The Journal of Urology, vol.123, march. 1980. 320-323.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
Jefe del Serv. de Urologia del
Hosp. Gral. Lic. "A. López Mateos"
ISSSTE.



Dr. Carlos Viesca Treviño
Jefe de Enseñanza del Hosp.
Gral. Lic. "A. López Mateos"
ISSSTE.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN