



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E**  
**INVESTIGACIÓN**  
**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**NEFROLOGÍA**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**



**“HIPERCALCIURIA COMO FACTOR DE RIESGO DE PERDIDA DE LA DENSIDAD  
MINERAL ÓSEA. ESTUDIO DE UNA COHORTE DE PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ  
DE MÉXICO.”**

---

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. LISBETH JESSENIA CARRIÓN BARRERA**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO**  
**DRA. SOCORRO VITAL FLORES**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN**

**NUM DE REGISTRO HJM 0105/16-R**

Ciudad de México, Julio 2016.



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Carlos Viveros Contreras**  
**Titular de la Unidad de Enseñanza**  
**Hospital Juárez de México**

---

**Dra. Socorro Vital Flores**  
**Profesora titular del Curso de Especialización en Nefrología**  
**Hospital Juárez de México**

---

**Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín**  
**Asesor de Tesis, Médico Adscrito al Servicio de Nefrología**  
**Hospital Juárez de México**

## **DEDICATORIA**

*A mis hermanos, Verónica Gabriela y Raúl Enrique, por no dejarme perder la fé.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres, Raúl y Martha, por su amor, paciencia y apoyo incondicional.*

*A mis demás familiares por confiar en este proyecto, de manera especial a mi tía Flor de María, Mauricio, y María Daniela.*

*Al Servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México, por sus enseñanzas, y por los amigos.*

*A este país que me abrió las puertas ya que “esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores.”*

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>3. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>33</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>6. DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>35</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>39</b>
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>40</b>
<b>9. ASPECTOS ETICOS</b>	<b>41</b>
<b>10. CRONOGRAMA</b>	<b>42</b>
<b>11. RESULTADOS</b>	<b>43</b>
<b>12. DISCUSIÓN</b>	<b>51</b>
<b>13. CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>
<b>14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>54</b>

## 1. RESUMEN

Introducción: La litiasis renal es una enfermedad frecuente en la consulta externa del hospital Juárez de México, los estudios han demostrado que la hipercalciuria es la causa mas importante. Investigaciones han documentado que existe una relación entre hipercalciuria y perdida de la densidad mineral ósea (osteopenia y osteoporosis), lo que aumenta el riesgo de fracturas en esta población de pacientes. Por este motivo este trabajo está enfocado en determinar la prevalencia de pacientes que tienen esta relación para de esta manera prevenir morbilidades en el futuro.

Objetivos: Conocer la prevalencia de las alteraciones óseas, medidas por Densitometría Ósea en pacientes con litiasis renal por hipercalciuria.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, en una cohorte de pacientes con diagnóstico de litiasis renal por hipercalciuria, de la consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar y las cualitativas como porcentaje. Se determinó la prevalencia entre litiasis renal y perdida de la densidad mineral ósea. Se seleccionaron inicialmente 50 pacientes, se perdieron en el seguimiento 12 pacientes, los cuales no se realizaron densitometría ósea y no acudieron a su cita de control. Incluimos en el análisis a 38 pacientes. Se evaluaron parámetros séricos como creatinina, calciuria en orina de 24horas determinada por perfil metabólico de litiasis y densitometría ósea.

Resultados: De los 38 pacientes incluidos en nuestro análisis 26 eran mujeres (68%) y 12 hombres (32%). La edad media de los pacientes fue 46,23  $\pm$ 11.97 años, con una media de TFG calculada por CKD-EPI de 98,37  $\pm$ 14.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La prevalencia para la perdida de la densidad mineral ósea de columna y cadera fue 36,84% y 34.21% respectivamente.

Conclusión: En nuestro estudio no logramos demostrar la correlación entre hipercalciuria y perdida de la densidad mineral ósea.

Palabras clave: *Hipercalciuria, Perdida de la densidad mineral ósea, densitometría ósea.*

## 2. MARCO TEÓRICO

El esqueleto humano está compuesto principalmente de apatita y representa el mayor depósito de calcio del cuerpo. En el crecimiento y el embarazo se requiere sustancial absorción de calcio en la dieta. Una vez que la formación del esqueleto está completa en los humanos no embarazadas, se debe excretar cualquier absorción de calcio en la orina, sin embargo, esta absorción no se regula con precisión, y aumenta con la ingesta dietética adicional, independientemente de las necesidades.<sup>1</sup>

Los iones que más a menudo forman complejos con el calcio en los cálculos renales, son el oxalato y fosfato, el primero es un producto final del metabolismo y el otro componente principal del hueso respectivamente, cuya absorción también está mal regulada.<sup>1</sup>

La necesidad de conservar el agua por los seres humanos terrestres a menudo resulta en la excreción de estos iones que no sean necesarios (calcio, oxalato y fosfato) en relativamente pequeñas cantidades en la orina. Normalmente se excreta pequeñas cantidades de calcio, oxalato y fosfato por la orina. La excreción de iones en la orina escasa conduce a una sobresaturación sustancial con respecto a varias fases sólidas de oxalato de calcio y fosfato de calcio.<sup>1</sup>

Existen inhibidores de formación de cálculos que retardan la cristalización; sin embargo, si la sobresaturación sobrepasa la capacidad del inhibidor, estos sólidos, puede aumentar de tamaño, provocar dolor y obstrucción de la vía urinaria.

La presentación clínica varía desde pequeñas piedras asintomáticas hasta grandes cálculos que obstruyen la vía urinaria, provocando uropatía obstructiva, que representa una situación común en nuestra práctica diaria que va condicionar deterioro de la función renal, y según el tiempo de obstrucción podría provocar enfermedad renal crónica. La gravedad de la

enfermedad de cálculos depende de la patogénesis, así como del tipo de piedra, tamaño y la ubicación.<sup>2</sup>

## **2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Los cálculos renales son comunes en los países industrializados, con una la incidencia anual de más de 1 por cada 1000 personas y durante toda la vida el riesgo de formación de piedras de 5% a 13%, o de 0,1 a 3 En los Estados Unidos.<sup>2</sup>

En Estados Unidos se reportó incidencia de 1116 por cada 100000 pacientes de 18 a 64 años, en empleados cubiertos por 2 grandes compañías de seguros.<sup>3</sup>

La prevalencia de litiasis renal ha aumentado desde el 3,2% a finales del 1970 al 5,2% en la década de 1990, en paralelo con la creciente incidencia de la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes melitus tipo 2.<sup>2</sup>

Se presenta en picos de incidencia en la tercera y cuarta décadas y su prevalencia aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años en hombres y 60 años en las mujeres. En los Estados Unidos, los caucásicos son más propensos a desarrollar cálculos renales que los afroamericanos, hispanos, asiáticos o americanos. Los hombres son más propensos a la formación de cálculos que las mujeres, en una proporción de 2 a 4: 1.2.<sup>2</sup>

En los Estados Unidos, la tendencia para el desarrollo de piedras también depende de la localización geográfica, con una creciente prevalencia de norte a sur y, en menor grado, de oeste a este. El aumento de las tasas de nefrolitiasis en el sur americano puede ser debido a la mayor exposición al sol, lo que lleva a un aumento de las pérdidas insensibles a través de la sudoración y mayor concentración urinaria.<sup>2</sup>

La explicación es que la deshidratación, con la consiguiente orina concentrada promueve un aumento de la sobresaturación urinaria, cristalización, y la formación de cálculos.<sup>4</sup>

La litiasis renal afecta a aproximadamente 1 de cada 11 personas en los Estados Unidos, según Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2007-2010. Representa Más de 3600 consultas urgencias cada día en los Estados Unidos, y de estas el 20% atenciones resultan en hospitalización.<sup>5</sup>

El riesgo medio de recurrencia de cálculos renales sin la intervención es del 35% a los 5 años y 52% a los 10 años.<sup>5</sup> Se requiere la intervención urológica en hasta el 20% de los pacientes con cólico renal y se gasta más de \$2 millones de dólares en el tratamiento cada año.<sup>6</sup>

Muchos estudios han indicado que 20% a 40% de formadores de cálculos tiene antecedentes familiares positivos de piedras; grandes bases de datos, tales como Nurses Health Cohort and Health Professional Follow-up Study, revelan un riesgo relativo de aproximadamente dos a cuatro veces.<sup>1</sup>

## **2.2 PATOGENIA**

### **2.2.1 SATURACIÓN**

Los litos se producen en orina que está sobresaturada con respecto a los constituyentes iónicos. La sobresaturación depende en el producto de las actividades de iones libres de los componentes de piedra en lugar de en sus concentraciones molares.<sup>2</sup>

La orina, a diferencia del agua, contiene numerosos iones y moléculas que pueden formar complejos solubles con los componentes iónicos de una piedra. Las interacciones con estos otros solutos como el citrato, pueden dar lugar a una disminución de la actividad de iones libres, que permite a los constituyentes aumentar su concentración total a niveles que normalmente causar la formación de cálculos en el agua.

El pH urinario también influye en la actividad de los iones libres, el nivel de actividad de iones libres en que las piedras no crecen ni se disuelven se conoce como el equilibrio producto de

solubilidad, o el límite superior de metaestabilidad.<sup>2</sup> Por encima de este nivel, la orina será sobresaturada.

### **2.2.2 NUCLEACIÓN**

Nucleación homogénea se refiere a la unión de iones similares en cristales.<sup>1</sup> La nucleación heterogénea más común y termodinámicamente favorecida, los cristales crecen alrededor diferentes sustancias en la orina, tales como células epiteliales descamadas., los cristales de oxalato de calcio, por ejemplo, pueden nuclearse alrededor cristales de ácido úrico, luego varios pequeños cristales generalmente se unen rápidamente en un proceso denominado agregación.

Posteriormente, los cristales crecen en un cálculo por anclaje al epitelio renal. Cristales de oxalato cálcico se anclan en áreas de depósitos de fosfato de calcio llamado placa de Randall que se encuentran en las papilas renales y esta compuesta de cristales de apatita.

La apatita parece que se origina alrededor de la rama delgada del asa de Henle, en la membrana basal tubular, y se extiende en el intersticio sin llenar la luz tubular o dañar las células tubulares. Los cristales de oxalato de calcio se unen a estas placas, lo que permite un crecimiento significativo de piedra.<sup>2</sup>

Los cálculos renales desarrollan unidos a placas sub-epiteliales de fosfato de calcio (CaP) los cristales (denominada placa de Randall) y/o se forman como resultado de la oclusión de las aberturas de los conductos de Bellini por cristales de formadores de cálculos (tapones de Randall). Estas placas y tapones finalmente ocluyen el espacio urinario, actuando como un nido para el crecimiento excesivo del cristal y formación de cálculos.<sup>7</sup>

Recientemente se propone una teoría "unificada" de la formación de la placa y una similar a la biomineralización patológica observado en otras partes del cuerpo.

Las condiciones anormales urinarias (hipercalciuria, hiperoxaluria, y Hipocitraturia), estrés o trauma renal, y quizás incluso el normal proceso de envejecimiento pueden conducir a la transformación de las células epiteliales renales en un fenotipo osteoblástico. Con esta desdiferenciación viene un aumento de la producción de proteínas específica del hueso (es decir, osteopontina), una reducción de inhibidores de la cristalización, y la creación de vesículas de matriz, que apoyan la nucleación de cristales de CaP. Estos pequeños depósitos promueven la agregación y la calcificación de los alrededores de colágeno. La mineralización continúa por la calcificación de productos de degradación celular y otras fibras hasta que la placa alcanza el epitelio papilar. A través de la actividad de metaloproteinasas de la matriz o talvez por la fuerza física bruta producida por la masa cristalina sub-epitelial grande, la superficie se rompe y se produce un mayor crecimiento de la piedra por nucleación asociados a matriz orgánica de oxalato de calcio (CaOx) o por la transformación de la capa externa de cristales de CaP en cristales CaOx.<sup>7</sup>

Los pasos cruciales en el proceso, además de la formación de placa en sí, son la interrupción del urotelio, sobre lo que no sabemos nada en el momento presente, y la inicial nucleación de apatita, que impulsa la formación de la nueva piedra.<sup>8</sup>

## **2.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SATURACIÓN**

La excreción renal de calcio, oxalato, fosfato, y agua son los principales determinantes de la saturación.<sup>2</sup> La formación de complejos de calcio y oxalato y el pH urinario, que influye en las cantidades relativas de monohidrógeno y dihidrógeno fosfato, alteran las concentraciones de iones libres y son importantes en la regulación de la saturación.<sup>2</sup>

La hipercalciuria, oxaluria, hipocitraturia, y la deshidratación crónica, aumentan el riesgo de formación de cálculos de calcio, pero su sola presencia no se asegura que se formen piedras.<sup>1</sup>

### **2.3.1 CRECIMIENTO Y AGREGACIÓN DEL CRISTAL**

Una vez presentes, núcleos de cristales crecerán si estuviera suspendido en la orina con una proporción de producto de actividad (APR) superior a 1. El crecimiento y agregación son cruciales para la nefrolitiasis puesto que los núcleos microscópicos son demasiado pequeños para causar obstrucción o producir síntomas.<sup>1</sup>

Los cristales son retículas regulares, compuestas de subunidades repetitivas, y crecen mediante la incorporación de calcio y, o bien oxalato o fosfato en nuevas subunidades en sus superficies. La velocidad de crecimiento aumenta con el grado de sobresaturación y tiende ser más rápida en la orina con los valores más altos de APR.<sup>1</sup>

La atracción electrostática hace que pequeños cristales se agregan en grandes masas, este proceso puede aumentar rápidamente de tamaño la piedra, resultando un lito que puede obstruir la vía urinaria.

### **2.3.2 INHIBIDORES DE LA FORMACIÓN DE PIEDRAS**

Se reconoce actualmente que la formación de cálculos en el tracto urinario requiere sobresaturación con respecto a una fase sólida. Sin embargo, este principio se aplica totalmente sólo para piedras diferentes a las de calcio. En el caso de las piedras de calcio en su crecimiento también influyen los inhibidores de la cristalización.

Por lo tanto, la formación de cálculos se produciría de un desequilibrio entre promotores e inhibidores.<sup>9</sup> Varios estudios realizados en las últimas dos décadas han identificado muchos inhibidores de la cristalización de oxalato de calcio y fosfato de calcio, que se clasifican en iones y macromoléculas.

Se han demostrado que actúan sobre la cinética de al interferir con la nucleación, el crecimiento y la agregación de los cristales. Desafortunadamente, a excepción de citrato, ninguna de las sustancias recién descubiertas ha sido definitivamente caracterizado en su composición

molecular y la estructura, el tipo y potencia de inhibición.<sup>9</sup> El Citrato es la actualidad es el único inhibidor natural que puede medirse en la orina.<sup>9</sup>

## **CITRATO**

La baja excreción urinaria de citrato es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de piedras. Hipocitraturia, generalmente se define como la excreción urinaria de citrato menos de 320 mg (1,67 mmol) por día en adultos.<sup>10</sup> El citrato es un conocido inhibidor de la formación de cálculos, a través de una variedad de mecanismos.

Este complejo calcio-citrato previene la nucleación de oxalato calcio y fosfato de calcio, en menos parte a través de interacciones con la proteína de Tamm-Horsfall. Además, citrato evita la aglomeración de cristal y el crecimiento a través de su capacidad para unirse a la superficie de cristal y también puede evitar la adhesión del oxalato de calcio a las células epiteliales renales.<sup>10</sup>

Hipocitraturia puede corregirse con modificaciones en la dieta y la administración preparaciones de citrato o otras formas de terapia álcali. La excreción de citrato se vincula a pH urinario y por lo tanto pueden influir en la generación de una serie de tipos de piedras.

En los últimos años el citrato ha recibido gran interés en el estudio de la litiasis renal, principalmente por su potente acción inhibidora de la cristalización de las sales de calcio. En la actualidad es el inhibidor no orgánico mejor estudiado.<sup>11</sup>

Hipocitraturia se estima estar presente en un 20-60% si los cálculos de calcio son detectados. En cuanto a varias causas secundarias hipocitraturia son la acidosis tubular renal, malabsorción, déficit de potasio, baja absorción alcalina intestinal. En aproximadamente el 50% de los casos, ninguna causa obvia de hipocitraturia se puede encontrar.<sup>11</sup>

En pediatría también constituye una patología frecuente, la urolitiasis en preescolares tiene significativa morbilidad y una alta tasa de recurrencia. Las anomalías metabólicas están presente en un gran número de niños con litiasis con hipercalciuria, seguido por hipocitraturia, se ha considerado el factor de riesgo metabólico más común en la formación de cálculos renales en niños y adultos. <sup>12</sup>

La edad avanzada se asocia con una menor en el citrato urinario mujeres independientes de la dieta. Con un ajuste adicional para el estado menopáusico y el uso hormonas postmenopáusicas (PMH). <sup>13</sup> Se ha demostrado que el uso actual de PMH se asoció con una menor excreción urinaria de citrato requiere exploración adicional. <sup>13</sup>

La presencia de rasgos del síndrome metabólico se asociado con un aumento significativo de las probabilidades de tener hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, y hipocitraturia. <sup>14</sup> Varios estudios también encontraron un aumento oxalato urinario y la excreción de calcio y disminución de la excreción de citrato en pacientes con obesidad o diabetes.

La obesidad se ha asociado con una mayor producción endógena neta la producción ácido, así como alteración de la producción de amoníaco y menor pH urinario. El hecho de que un mayor índice de masa corporal, se asoció con una menor excreción de citrato urinario. <sup>14</sup>

### **2.3.3 MAGNESIO**

El magnesio se ha promocionado como un inhibidor de la formación de piedras, está presente en concentraciones milimolares en la orina, en el que fácilmente se une a oxalato. Li y colaboradores encontraron que el magnesio inhibe tanto la nucleación y el crecimiento de cristales de oxalato de calcio.<sup>1</sup> El magnesio forma complejo con el oxalato en el tracto gastrointestinal reduciendo la absorción del mismo y disminuyendo la supersaturación del oxalato de calcio en la orina. <sup>1</sup>

El magnesio también actúa como un competidor en la unión al oxalato. Sin embargo, el oxalato de magnesio es más soluble que el oxalato de calcio y, por lo tanto no cristaliza en el riñón para formar piedras. Sobre la base de esta competencia entre el magnesio y el calcio, se han estudiado el magnesio para el tratamiento nefrolitiasis.<sup>15</sup>

No es claro si la suplementación de magnesio tiene un efecto beneficioso independiente. Dietas ricas en magnesio se asociaron con un riesgo menor del 30% en la formación de cálculos renales en hombres.<sup>16</sup>

#### **2.3.4 PIROFOSFATO**

Pirofosfato se ha demostrado retardar el crecimiento los cristales de fosfato de calcio y oxalato de calcio. Russell Fleisch y colaboradores encontraron que el promedio de pirofosfato de orina concentración era suficiente para inhibir significativamente cristal crecimiento.<sup>1</sup>

#### **2.3.5 MACROMOLECULAS**

Las macromoléculas son potentes inhibidores de la cristalización de oxalato de calcio. La osteopontina, es un ácido glicoproteína fosforilada que se aisló inicialmente a partir de hueso. La osteopontina inhibe la formación de la hidroxiapatita durante formación normal del hueso.<sup>1</sup>

La osteopontina se expresa normalmente en células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y los túbulos distales contorneado y es secretada en los túbulos; alrededor de 4 mg / día está presente en la orina.<sup>1</sup> Inhibe la nucleación, crecimiento y agregación de los cálculos de oxalato de calcio en vitro.

UPTF1; también llamado cristal proteína de la matriz, es un fragmento de protrombina que se produce dentro del riñón. Es un potente inhibidor de oxalato de calcio el crecimiento, la agregación, y la nucleación, hay evidencia de diferencias en cantidades de UPTF1 en los formadores de cálculos y en los no formadores.

Bikunina es la cadena ligera del inhibidor de inter- $\alpha$ -tripsina, que inhibe el crecimiento y la nucleación de oxalato de calcio. <sup>1</sup> Se encuentra en las células epiteliales del túbulo proximal y en el segmento descendente delgada cerca del asa de Henle.

Nefrocalcina es una glicoproteína, fue la primera proteína urinaria encontrado que tienen propiedades inhibitorias de cristal. <sup>1</sup> Ha demostrado que inhibe el crecimiento de cristales, la nucleación y la agregación.

TFF1 tiene una potente actividad inhibitoria contra el crecimiento de cristales de oxalato de calcio similar a la de nefrocalcina.

## **2. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA LITIASIS CÁLCICA**

Hiper calciuria es una condición reconocida encontrada hasta en el 50% 60% de los pacientes con cálculos renales. <sup>17</sup> Se puede definir como una excreción de calcio en orina de 24 horas >250 mg/d en mujeres y >300 mg/d en los hombres cuando los pacientes están consumiendo su dieta habitual. <sup>17</sup>

También puede definirse hiper calciuria en adultos como una excreción de orina de 24 horas > 4 mg/kg de peso corporal/día. <sup>17</sup> Debido a la marcada las diferencias en el metabolismo del calcio y los hábitos alimenticios, tales valores no se deben utilizar para la infancia y la adolescencia. Varios factores influyen en la excreción urinaria de calcio los seres humanos. Los factores más importantes son el sexo, el peso y la ingesta de nutrientes, tal como sodio, potasio, fosfato, proteínas, hidratos de carbono, y el alcohol. <sup>17</sup>

Los sujetos sanos eliminan aproximadamente el 6% y el 7% de la dieta de calcio en la orina al día. <sup>17</sup> En consecuencia, dependiendo de la edad, el exceso de calcio en la dieta (> 1500 mg / d) puede ser asociado con el desarrollo de hiper calciuria. <sup>17</sup>

La ingesta de sodio puede aumentar la excreción de calcio por alrededor de 20-40 mg / día por cada aumento de 2,3 g en sodio.<sup>17</sup>

El metabolismo del fosfato también influye en gran medida en la excreción urinaria de calcio. La fuga de fosfato y la consiguiente hipofosfatemia estimula la producción renal de 1,25 (OH) 2 Vitamina D, la cual, a su vez aumenta la absorción de calcio y puede conducir a la hipercalciuria.<sup>17</sup>

Los estudios epidemiológicos han sugerido que las proteínas de la dieta son reguladores muy importantes de calcio urinario, dietas moderadas en proteínas (1,0 a 1,5 g de proteína / kg) se asocian con normal metabolismo de calcio y, presumiblemente, no alteran la homeostasis esquelética. Por el contrario, la ingesta elevada de proteínas, particularmente de fuentes animales, resultan en la hipercalciuria sostenida.<sup>17</sup>

Aproximadamente el 80% de los cálculos renales de calcio son de oxalato de calcio, y un pequeño porcentaje (15%) de fosfato de calcio. Los mecanismos fisiopatológicos de formación de cálculos renales de calcio son complejos y diversos e incluyen bajo volumen de orina, hipercalciuria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hiperoxaluria, y anormalidades en el pH de la orina.<sup>11</sup>

## **2.4 HIPERCALCIURIA PRIMARIA O IDIOPÁTICA**

Hipercalciuria es la anomalía más frecuente en los formadores de cálculos renales de calcio. Se detecta en el 30-60% de los adultos con la nefrolitiasis. En 1939 se describió inicialmente el vínculo entre la hipercalciuria y nefrolitiasis. En 1958, Albright y Henneman aplican el término "hipercalciuria idiopática." Los mecanismos fisiopatológicos de hipercalciuria son numerosos y pueden implicar aumento de la absorción intestinal de calcio, disminución de la reabsorción renal de calcio, y la movilización de calcio mejorada de hueso.<sup>11</sup>

Albright y colaboradores definieron hipercalcemia idiopática o primaria como la forma de excreción excesiva de calcio que no está asociado con las condiciones conocidas para aumentar la eliminación de calcio.<sup>17</sup>

En un sistema de clasificación temprana de hipercalcemia primaria en pacientes con la formación de cálculos de calcio recurrente Pak y colaboradores, identificaron 3 tipos de defectos metabólicos como causante de hipercalcemia: (a) hipercalcemia de absorción, los tipos I y II, cuando la hiperabsorción intestinal primaria de calcio está implicado; (b) hipercalcemia de absorción o Tipo III, cuando el defecto es fuga renal de fosfato. induciendo hipofosfatemia y en segundo lugar hiperabsorción intestinal de calcio mediada por 1,25 (OH) 2 vitamina D, y (c) hipercalcemia renal cuando existe una fuga renal primaria de calcio con secundario hiperparatiroidismo compensador.<sup>17</sup> Pak y colaboradores también distinguen una forma de llamada de hipercalcemia de resorción, cuando se induce hipercalcemia. por una salida excesiva de calcio de los huesos, por ejemplo en pacientes con hiperparatiroidismo primario.<sup>17</sup>

Durante los últimos 20 años, este esquema de clasificación ha sido revisado. Actualmente, se cree que diferentes mecanismos, posiblemente se superponen y actúan juntos, y están implicados en la patogénesis de la hipercalcemia: aumento de la absorción intestinal de calcio, la liberación excesiva de calcio de los huesos, y el manejo renal alterado de del calcio.<sup>17</sup>

La hiperabsorción intestinal de calcio es la anomalía más común en esta población. Por lo tanto, algunos han adoptado el término "hipercalcemia de absorción". Sin embargo, todos los defectos fisiológicos antes mencionados pueden coexistir en pacientes individuales, lo que lleva a la disminución de la densidad mineral ósea y riesgo de fracturas.

La hipercalcemia es un trastorno heterogéneo en el que hiperabsorción intestinal de calcio puede ser dependiente o independiente de 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) 2D]. Clásicamente, hipercalcemia se clasifica en dos grupos diferentes. La variante más grave se

caracteriza por normocalcemia, hipercalcemia, hiperabsorción intestinal de calcio, y PTH normal o suprimida. Sin embargo, una forma menos severa comparte muchas de las mismas características bioquímicas, pero hipercalciuria normaliza después de una dieta restringida de calcio (<400 mg/d).<sup>18</sup>

Varios estudios han demostrado que hiperabsorción de calcio es independiente de la vitamina D, con más de dos tercios de los pacientes con hipercalciuria idiopática que presentan una mayor absorción intestinal de calcio con normal concentración sérica de 1,25 (OH) 2D.<sup>10</sup>

#### **2.4.1 HIPERCALCIURIA RENAL**

Es una segunda variedad, menos común de hipercalciuria en el que la reabsorción tubular renal de calcio defectuosa se acompaña de una mayor PTH, calcitriol, y la absorción intestinal de calcio. Los estudios que utilizan una sola dosis de hidroclorotiazida en ambos grupos no seleccionados y seleccionadas de los formadores de cálculos de calcio han relacionado la reabsorción renal de calcio defectuoso a un defecto tubular renal proximal.<sup>10</sup>

#### **2.4.2 HIPERCALCIURIA RESORTIVA**

El prototipo más común de hipercalciuria resorción es hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, debido a la diagnóstico temprano más frecuente de hiperparatiroidismo primario, la prevalencia de la nefrolitiasis en esta condición es hoy en día aproximadamente el 2-8%. Hipercalciuria es percibida como una causa de cálculos renales en esta población.

### **2.5 MECANISMOS DE HIPERCALCIURIA**

**Aumento de la absorción intestinal de calcio:** Recientes estudios han confirmado que la absorción de calcio esta casi invariablemente incrementada en pacientes con hipercalciuria primaria. El metabolismo de 1,25 (OH) 2 vitamina D parece ser que esta alterado en algunos pacientes con hipercalciuria de absorción. En ratas con hipercalciuria determinada

genéticamente, aumento de la expresión del receptor intestinal de la vitamina D conduce a un aumento de la absorción de calcio intestinal, incluso en la ausencia de valores elevados  $1,25$  (OH)  $2$  vitamina D en suero. Sin embargo, no hay evidencia de que un mecanismo similar podría estar sucediendo en los seres humanos.<sup>17</sup>

Cuando está alterado manejo renal de fosfato, que conduce a fosfaturia excesiva, la hipofosfatemia, podría ser responsable de la sobreproducción de  $1,25$  (OH)  $2$  vitamina D y la hiperabsorción de calcio intestinal.<sup>17</sup>

**Fuga renal tubular de calcio:** Un defecto en los túbulos renales en la reabsorción de calcio puede ser demostrado en los seres humanos y en ratas como causa de formación de litos a causa de hipercalciuria idiopática. Sin embargo, estudios extensos adicionales de la llamada hipercalciuria renal han demostrado existen 2 características distintivas de esta forma de hipercalciuria (el calcio sérico normal-bajo y el aumento de niveles de la hormona paratiroides [PTH]), estas estuvieron presentes en una pequeña minoría de pacientes con hipercalciuria primaria. Actualmente se cree que no más del 2% -3% de casos hipercalciuria primaria son generados por una fuga de calcio.<sup>17</sup>

**Hipercalciuria de ayuno:** La mayoría de los pacientes con hipercalciuria primaria tienen persistentemente elevado el calcio urinario, incluso después de una dieta baja en calcio o en condiciones de ayuno, sin hiperfunción paratiroidea secundaria. El término "hipercalciuria ayuno" se le dio a esta condición, que presumiblemente es dependiente al exceso de salida de calcio de los huesos.<sup>17</sup>

## 2.5 CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERCALCIURIA <sup>17</sup>

**Table 1.** Causes of secondary hypercalciuria

---

Diet-dependent
Excessive dietary intake
Calcium
Sodium
Animal protein
Carbohydrates
Alcohol
Reduced intake/absorption
Phosphate
Potassium
Secondary increase in intestinal calcium absorption
Vitamin D overtreatment
Endogenous overproduction of 1,25(OH) <sub>2</sub> vitamin D
Primary hyperparathyroidism
Granulomatous diseases
Lymphomas
Severe hypophosphatemic diseases
Increased osteoclastic resorption of bone
Bone metastases
Multiple myeloma
Primary hyperparathyroidism
Paget's disease of bone
Hyperthyroidism
Prolonged immobility
Reduced renal tubular resorption of calcium
Loop diuretics
Bartter syndrome
Medullary sponge kidney disease
Primary renal tubular defects
Endogenous/exogenous glucocorticoid excess
Genetic alterations (chloride channels, calcium-sensing receptor)

## 2.6 HIPERURICOSURIA

Como una anomalía aislada se detecta en 10% de formadores de cálculos de calcio. Sin embargo, en combinación con otras anomalías metabólicas que puede estar presente en 40% de esta población. <sup>10</sup>

El mecanismo fisiopatológico se atribuye a una dieta alta en purina. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los pacientes, la sobreproducción de ácido úrico endógeno prevalece, y la restricción dietética no altera significativamente la excreción urinaria. La base físico-química involucrada en este proceso no ha sido bien establecida.

## 2.7 HIPEROXALURIA

Se detecta en 10 a 50% de formadores de cálculos de calcio. Los mecanismos subyacentes de la hiperoxaluria se pueden dividir en: 1) la sobreproducción de oxalato como resultado de un error innato del metabolismo; 2) el aumento de la ingesta alimentaria y la biodisponibilidad y 3) el aumento de la absorción de oxalato intestinal.

Los errores congénitos en el metabolismo incluyen la hiperoxaluria de tipo I resulta de una deficiencia o mala focalización de hepática transferasa glioxilato alanina, tipo II hiperoxaluria primaria debido a una deficiencia en glioxilato reductasa reductasa / hidroxipiruvato, y la hiperoxaluria tipo III como resultado de la ganancia de la función de hepática o mitocondrial aldolasa 4-hidroxi-2-oxoglutarato renal.<sup>10</sup>

Recientemente, se han propuesto que el *Oxalobacter formigenes* en los seres humanos participa en el metabolismo de oxalato intestinal.<sup>10</sup>

En la práctica clínica son los trastornos de malabsorción intestinal, como diarrea crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, y la resección intestinal como ocurre cirugía de derivación post-gástrica, que conduce a "la hiperoxaluria entérica." Además de la hiperoxaluria, estos trastornos se asocian con varios otros factores de riesgo de cálculos renales, incluyendo volumen bajo en la orina, hipocitraturia, hipomagnesemia, y la orina muy ácida.

Las alteraciones en el pH urinario tanto la orina muy ácida ( $\text{pH} \leq 5,5$ ) y la orina altamente alcalino ( $\text{pH} \geq 6,7$ ) predisponen a los pacientes a formación de cálculos renales de calcio. Con un pH excesivamente ácido, la orina se vuelve sobresaturada. Significativamente la orina alcalina aumenta la abundancia de monohidrogenofosfato, en combinación con el calcio, transforma a brushita termodinámicamente inestable ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y finalmente a hidroxiapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ].<sup>10</sup>

## 2.6 HIPERCALCIURIA Y PÉRDIDA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA.

Cualquiera que sea el mecanismo fisiopatológico, de hipercalciuria primaria, la litiasis renal de calcio y enfermedades óseas están estrictamente vinculada y están bien establecida. En particular, la tasa de excreción de calcio en orina se correlaciona con pérdida de hueso y una elevación de los marcadores de recambio óseo en pacientes con hipercalciuria y formación de piedras.<sup>17</sup>

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis, según la puntuación T, fue del 54% y 14%, respectivamente. Hipercalciuria se demostró en el 21,7% de los pacientes. hombres hipercalciúrica mostraron una mayor excreción de urea, fosfato, sulfato y magnesio.<sup>19</sup>

La pérdida de la densidad mineral ósea en pacientes con litiasis renal de calcio se asocia con diferentes factores tales como niveles elevados de citoquinas, especialmente la IL-1, TNF-alfa, que estimula resorción ósea directa o indirectamente por la producción de prostaglandinas.<sup>20</sup>

Además, de procesos inflamatorios e inmunológicos, así como los factores genéticos, puede haber factores que subyacen en la asociación entre el calcio litiasis renal y osteoporosis. De hecho, estos pacientes pueden tener varias alteraciones genéticas comunes.

Las hormonas el control del metabolismo de calcio-fósforo, tales como la vitamina D y la hormona paratiroidea, no parecen jugar un papel esencial en los pacientes con litiasis renal de calcio, hipercalciuria idiopática y osteopenia.<sup>20</sup>

Otro factor a considerar es el efecto de la dieta sobre litogénesis y la pérdida de la densidad mineral ósea, una dieta rica en proteínas de origen animal, sodio y baja en calcio favorece el desarrollo de litiasis de calcio y la pérdida de la densidad mineral ósea causada por una alteración del metabolismo calcio fosforo y la aparición de acidosis metabólica.

Una serie de estudios han demostrado que las recaídas de litiasis renal de calcio está asociada con la desmineralización ósea y que la litiasis renal es un factor de riesgo para fracturas y hueso osteoporótico.<sup>20</sup>

Desde hace años la hipercalciuria ha sido objeto de estudio, tratándose de relacionar no solo con la existencia de litiasis renal, sino también con otras patologías como la pérdida de densidad mineral ósea, que se traduce en osteopenia u osteoporosis.<sup>21</sup>

Un papel de citrato en la patogénesis de las enfermedades metabólicas de los huesos ha sido sugerido recientemente y la medición de citrato en la orina se ha propuesto como un predictor de tanto la pérdida de la masa ósea y el riesgo de fractura.<sup>22</sup>

En términos densitométricos se ha observado que la densidad mineral ósea es menor en los pacientes con hipercalciuria de ayunas y absorbiva, lo cual ya determinaba que la alteración del metabolismo óseo podría estar presente en pacientes con litiasis renal cálcica. En los pacientes con litiasis cálcica e hipercalciuria se ha demostrado un descenso en la formación de matriz ósea y cambios histomorfométricos en el hueso que se corroboran en la densitometría ósea y que para algunos autores puede estar relacionado con el aumento de los niveles de 1,25 vitamina D. Como vemos, desde el año 1976 con el estudio de Alhava y colaboradores, se vienen realizando investigaciones en torno al binomio litiasis cálcica-pérdida de densidad mineral ósea.<sup>21</sup>

Esta asociación es de vital importancia, hecho que queda reflejado en que se han realizado estudios observando un aumento de la tasa de fracturas óseas en este tipo de pacientes, que por tanto precisan de un seguimiento estricto y exhaustivo para evitarlas, y que condicionan que la nefrolitiasis cálcica recidivante sea un factor de riesgo de fractura.

Recientemente un estudio genético irlandés y holandés ha demostrado que la presencia de variantes en la secuencia del gen CLDN14 demuestra la asociación entre litiasis renal y densidad mineral ósea, ya que es un gen que se expresa a nivel renal regulando la

permeabilidad epitelial, estando alterado en pacientes con litiasis renal, y que además se ha encontrado asociado a pérdida de densidad mineral ósea tanto en la cadera como en la columna lumbar.<sup>21</sup> Son suficientes los datos que nos hacen pensar que pueda existir una relación entre litiasis renal y osteopenia-osteoporosis.

Algunos estudios anteriores reportaron una menor densidad mineral ósea en individuos con antecedentes de nefrolitiasis comparada con los que no tienen, y desmineralización ósea de calcio en los formadores de cálculos puede estar relacionado con mayor calcio en la orina.

Un reciente estudio que utiliza datos de la Salud Improvement Network (FINA) en el Reino Unido en comparación a más de 50.000 personas con códigos de diagnóstico de litiasis urinaria con más de 500.000 participantes sin dichos códigos. El riesgo de incidencia de fractura ósea en individuos con antecedentes de cálculos renales fue 10% mayor en los hombres y varia por edad en las mujeres (el más alto riesgo relativo fue de 1,52 para las mujeres de 30 a 39 años).<sup>23</sup>

La urolitiasis se asoció con un significativo mayor riesgo de fractura de la tercera a la séptima décadas de la vida en las mujeres, mayor en mujeres de edades 30-39 años (HR, 1,55; IC del 95%, 1,26 a la 1,90).<sup>24</sup>

Un estudio reciente, proporciona evidencia de que la calcificación vascular y la desmineralización ósea coexisten en el paciente formador de piedras cálcicas, lo que sugiere la posibilidad de vías comunes subyacentes que conducen a un aumento de depósitos de calcio extraóseos en los riñones y los vasos sanguíneos.<sup>25</sup>

Sin embargo, la asociación entre la nefrolitiasis y fracturas óseas sigue sin estar del todo claro por varias razones. En primer lugar, los estudio no han sido capaces de ajustar variables como raza o dieta, debido a que los negros son menos propensos a formación de piedras renales y también son menos propensos a tener fracturas óseas.

Una comprensión de formación de cálculos es importante para conocer las enfermedades responsable de la nefrolitiasis de calcio recurrente. También es cierto que la densidad mineral ósea puede reducirse en pacientes con cálculos de calcio sin hipercalciuria.

Esta pérdida se puede medir por densitometría ósea, lo que nos permite clasificar a los pacientes en la siguiente categorías de acuerdo con la puntuación T: normal ( $> -1$ ), osteopenia (T-score entre  $-1$  y  $-2,5$ ), la osteoporosis ( $< -2,5$ ), Y osteoporosis establecida ( $< -2,5$  y fractura).<sup>23</sup>

Otra forma de medir e indirectamente a diagnosticar hueso la pérdida de densidad mineral es por los marcadores de la formación de hueso y reabsorción, lo que nos permite monitorear y dar seguimiento a los pacientes después del establecimiento de un tratamiento antirresortivos.<sup>23</sup>

La Hipocitraturia es también un trastorno metabólico común en los niños y algunos autores sugieren que hipocitraturia es el factor de riesgo más importante contribuir al desarrollo de la litiasis en calcio los niños, superando tanto hipercalciuria y hiperoxaluria en importancia.<sup>26</sup>

Una relación negativa entre litiasis y citraturia, y el calcio: citrato ratio se ha definido. Es importante evaluar los pacientes con litiasis cálcica frecuente correctamente, ya que el temprano diagnóstico de trastornos metabólicos significa que un adecuado control y tratamiento se pueden iniciar.

Los pacientes con alteraciones litiasis cálcica recurrentes también presentan una mayor pérdida de la densidad mineral ósea (BMD) y un aumento de marcadores remodelación ósea. En los pacientes con litiasis cálcica recidivante, es por lo tanto, necesario realizar estudios metabólicos y óseos para diagnosticar posibles alteraciones que pudieran permitir la apropiada monitorización del paciente.<sup>26</sup>

En diversos estudios realizados en pacientes con litiasis, se ha observado que hay un cierto tipo de alteración metabólica en casi el 90% -95% de estos pacientes que pueden llegar a diagnosticarse a través de estudios del metabolismo mineral.<sup>27</sup>

La alteración metabólica observada con mayor frecuencia es la hipercalciuria que, según varias series, puede variar de 31,2% -74%. La segunda alteración metabólica más común en pacientes con este tipo de litiasis es hipocitraturia. Varios autores tienen observado una relación importante entre la hipercalciuria y la pérdida de la densidad mineral ósea, con un elevado porcentaje de pacientes con hipercalciuria que presentan osteopenia y elevada la excreción de calcio urinario.<sup>27</sup>

Jaeger y colaboradores, también han demostrado la presencia de la pérdida de DMO en pacientes con litiasis sin hipercalciuria. Estos resultados enfatizan la importancia de completar los estudios metabólicos y minerales adecuados para los pacientes con litiasis de calcio, y la realización de estudios del metabolismo óseo y DMO.<sup>27</sup>

En un estudio realizado en el Hospital Juárez de México. Fueron 25 hombres y 10 mujeres, 35 pacientes en total, el diagnóstico metabólico fue el siguiente: Hipercalciuria absorptiva 20 pacientes (57%), hipercalciuria + hiperuricosuria 8 pacientes (23%), hipocitraturia 5 pacientes (14%) y fuga renal de calcio 2pacientes (6%).<sup>28</sup>

El estudio o evaluación metabólica del paciente con nefrolitiasis es sencillo, practico e indispensable; permite hacer un diagnóstico metabólico de la alteración subyacente del paciente con nefrolitiasis y administrar un tratamiento específico, dirigido a la alteración metabólica, con lo cual se puede evitar y/o disminuir la recurrencia y la morbilidad medica-quirúrgica.<sup>28</sup>

En hipercalciuria de ayuno después de una dieta con restricción de calcio 2 días aparece como el único factor biológico asociado con la densidad mineral ósea baja, lo que sugiere un flujo de salida de calcio de los huesos. Los resultados apoyan la vista de un proceso patológico independiente de la paratiroides que queda identificado. Una publicación nos comenta que, los

pacientes con hipercalciuria con baja densidad mineral ósea no excretan más calcio en las muestras de orina de 24 horas que los pacientes sin DMO baja.<sup>29</sup>

Alrededor del 70% de los pacientes con un episodio de litiasis renal de calcio experimentan una recaída durante los primeros 10 años. Por lo tanto, esta población debe ser seguida de cerca y, después de este primer episodio, ser evaluados con un estudio metabólico completo, porque la regla es la recurrencia.<sup>29</sup>

Algunos autores defienden que el estudio metabólico y análisis de la piedra son importantes para determinar diferentes perfiles de riesgo litogénico, lo que permite un tratamiento adecuado.

Una relación entre estos cambios metabólicos y el metabolismo óseo se ha establecido, y en algunos casos, la pérdida mineral ósea está conectado directamente con la nefrolitiasis.

Giannini y colaboradores observaron que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis la hipercalciuria, está directamente relacionado con pérdida de la densidad mineral ósea de columna vertebral lumbar y recomendar análisis de la calciuria en estos pacientes.<sup>30</sup>

Hoy en día, la densitometría ósea es considerado como el gold standar para el diagnóstico de osteoporosis pero recientes investigaciones ha puesto de manifiesto que la medición de la formación de hueso y los marcadores de resorción podrían mejorar el diagnóstico. Varias líneas de investigación han demostrado que los marcadores óseos se incrementan incluso en el período premenopáusico sin cambios evidentes en la pérdida de densidad mineral ósea, por densitometría.<sup>30</sup>

Estos marcadores podrían ser útiles para el diagnóstico; se destaca que la fosfatasa alcalina y beta-crosslaps fue significativamente mayores en el grupo de pacientes con litiasis renal cálcica recidivante, que fue el grupo de mujeres con una mayor pérdida de la densidad mineral ósea.<sup>25</sup>

Aunque no está escrito en las guías, estos marcadores podría utilizarse para la monitorización de pacientes con osteopenia /osteoporosis que son tratados con la terapia antirresortivos.

Como observamos, una evaluación precisa del metabolismo de la litiasis renal nos ayudará a tomar pasos en la prevención o el tratamiento en estabilización de la densidad mineral ósea.

Sobre la base de los cambios observados en la densidad mineral ósea y recambio óseo en pacientes con litiasis renal, quizás no es sorprendente que tienen una tasa de fractura que es más alta que la de los sujetos sin litiasis renal.<sup>31</sup>

En NHANES III se produjo un aumento del riesgo de fracturas de muñeca y columna vertebral en los formadores de cálculos<sup>32</sup> y, en un análisis retrospectivo, los formadores de cálculos tenían un aumento de la incidencia de fracturas vertebrales, pero no de fracturas en otros sitios<sup>31</sup>. El cambio en la tasa de fractura se produce durante un periodo de tiempo mucho más largo que los cambios en la densidad mineral ósea.

La disminución de la densidad mineral ósea se manifiesta mucho antes que el aumento de la tasa de fracturas.<sup>33</sup>

## **2.7 TRATAMIENTO**

El tratamiento médico de los pacientes con pérdida de la densidad mineral ósea en los pacientes con litiasis está dirigido a mejorar los hábitos alimenticios (normocalcémico, baja en sal, baja en animales, dieta rica en proteínas), la prescripción de combinaciones de citrato de potasio, tiazidas, y los bifosfonatos, y la corrección ósea y alteraciones urinarias que pueden disminuir el riesgo futuro del esqueleto y de cálculos renales.<sup>34</sup>

Agentes diuréticos tiazídicos como clortalidona reduce la excreción urinaria de Ca en pacientes con hipercalciuria. Estos fármacos actúan mediante la estimulación de la reabsorción de calcio

en el túbulo contorneado distal y mediante la producción de agotamiento de volumen de líquido extracelular.<sup>34</sup>

Un meta-análisis reveló que en los estudios de más de dos años de duración, se produjo un importante reducción de la tasa de recurrencia de piedra.<sup>34</sup>

Un número de estudios han demostrado que cuando las tiazidas se utilizan para tratar la hipertensión, también hay una reducción de las fracturas osteoporóticas y, a menudo un aumento de la DMO.<sup>34</sup>

En el caso específico de los pacientes con hipocitraturia, la administración de las preparaciones de citrato u otro álcali ha sido demostrado en beneficio de hipocitraturia.

Tres ensayos clínicos aleatorios se realizaron en pacientes con litiasis cálcica recurrente. Eran poblaciones heterogéneas con respecto a la excreción urinaria de citrato con citrato urinario normal, normal a baja y bajo citrato urinario en la mitad de los pacientes en el tercer estudio, en dos de estos estudios, el tratamiento con citrato de potasio, o citrato de magnesio a dosis de 30-60 mEq / día durante un total de 129 pacientes año redujo la formación recurrente de litos de oxalato de calcio.<sup>35</sup>

Sin embargo, un Ensayo clínico aleatorizado de 25 pacientes de más de 3 años, usando sodio-potasio-citrato oral (90 mEq / día) no mostro eficacia en comparación con la alta ingesta de líquidos y restricción dietética.<sup>31</sup> las diferencias entre estos estudios puede deberse al pequeño tamaño y mayor dosis de tratamiento alcalino en el último estudio.<sup>35</sup>

Un resultado más dramático se observó en un estudio controlado usando 60 mEq de citrato de potasio/día en 34 pacientes con cálculos residuales 4 semanas y 56 pacientes libres de litiasis residual postlitotricia, citrato de potasio demostró que disminuye significativamente la tasa de

recurrencia de los cálculos a cero en 12 meses en los pacientes tratados en comparación con el 28,5 de recurrencia de los no tratados ( $p = <0,05$ ).<sup>36</sup>

El tratamiento alcalino es relativamente seguro con efectos secundarios gastrointestinales menores. Una preocupación potencial es que el exceso de tratamiento con álcali puede aumentar el riesgo de formación de litos de fosfato de calcio mediante el aumento de abundancia de monohidrogenofosfato. Aunque se ha propuesto este enlace fisiopatológico, nunca ha sido estudiado.<sup>34</sup> En la actualidad, no existen datos que comparan el tratamiento alcalino farmacológico contra la manipulación dietética de citrato urinario .

Un estudio nos informa que la suplementación con citrato de potasio en un subgrupo de pacientes ( $n = 58$ ) dio como resultado un aumento significativo en la excreción de citrato urinario ( $350,73 \pm 27,25$  frente a  $304,15 \pm 30,00$  mg / d [ $1,67 \pm 0,13$  frente a  $1,45 \pm 0,14$  mmol / d];  $p < 0,02$ ), pero no hay alteración en la excreción fraccional de citrato ( $19,7\% \pm 2,7\%$  frente a  $23,1\% \pm 2,4\%$ ,  $p > 0,05$ ).<sup>37</sup>

Otro estudio ha demostrado que el citrato de potasio (60 mEq al día) aumentó significativamente la columna lumbar DMB, el criterio principal de valoración, de los valores basales en asociación con la supresión a largo plazo de las cargas de ácido inducidos por la dieta. En comparación con el placebo, el efecto fue evidente en múltiples sitios anatómicos probados como se determina por dos métodos de imagen independientes en esta población de edad avanzada con línea de base normal BMD. El efecto es principalmente sobre la densidad ósea trabecular Los efectos del citrato de potasio sobre la DMO fueron similares en magnitud en ambos sexos, en consonancia con las tasas longitudinales similares de disminución de la densidad mineral ósea se informó en los hombres y las mujeres de raza blanca de edad avanzada.<sup>38</sup>

La administración de citratos (tales como citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de potasio-magnesio, especialmente el citrato de potasio) para el tratamiento médico de formadores de piedra con hipocitraturia y la prevención de recurrencia es recomendado por la mayoría de las directrices internacionales.<sup>39</sup>

Cualquier aumento en la ingesta de agua, incluso a niveles bajos de ingesta, se asoció con una reducción del riesgo de cálculos renales.<sup>40</sup> Por lo tanto, una ingesta media diaria de agua debe ser recomendado. La ingesta de aumento de líquido (> 2.000 ml / día) se asoció con una reducción del 61% en el riesgo de cálculos renales<sup>40</sup>, mayor de 2000 ml de consumo de agua por día reduce el riesgo de un primer riesgo de cálculos renales ocurrencia de al menos un 8% en comparación con 1500ml ingesta diaria y la categoría más alta (3100 ml) mostró una reducción del 26% del riesgo de cálculos renales en comparación con la categoría de referencia (1500 ml).<sup>40</sup>

Varios pacientes requieren modificación de su régimen dietético en lugar del tratamiento médico como primera opción para la prevención de la recurrencia de los cálculos.<sup>38</sup> Tanto los cítricos (limones, naranjas, pomelo, lima y frutas) y no frutos cítricos (Melón) son fuentes naturales de citrato en la dieta, y varios los estudios han demostrado el potencial de estas frutas y/o sus jugos pueden elevar los niveles de citrato orina. Una carga de álcali se entrega mediante la administración de jugo de naranja, pero no ocurre lo mismo con limonada a pesar de contenido de citrato equivalente.<sup>41</sup> Debido a que un aumento en el citrato urinario y el pH puede proporcionar protección contra la formación de cálculos de calcio y el ácido úrico, el zumo de naranja, pero no potencialmente limonada podría desempeñar un papel importante en la gestión de la nefrolitiasis recurrente y puede ser considerada como una opción en los pacientes que son intolerantes de citrato de potasio.<sup>41</sup> Sin embargo, futuros estudios prospectivos aleatorizados de tratamiento dietético como el criterio principal de valoración, así como la comparación de tratamiento farmacológico con intervenciones dietéticas se necesitan.

### **3. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones óseas medidas por densitometría ósea en pacientes con litiasis renal por hipercalciuria?

### **. HIPÓTESIS**

Al ser un estudio descriptivo no requiere de hipótesis.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La litiasis renal es una causa importante de morbilidad, considerado un problema de salud frecuente que afecta a todos los grupos atareos, con predominio en personas en edad productiva, siendo en un problema que a más de afectar la salud, afecta la economía.

La prevalencia de nefrolitiasis en los Estados Unidos aumenta con la edad, pero en la población general es de aproximadamente 11% para hombres y 7% para las mujeres. La hipercalcemia representa aproximadamente el 80% de los litos renales, seguida de la hipocitratemia. Estudios han demostrado que, la pérdida ósea está presente en pacientes con cálculos renales e hipercalcemia. Por consiguiente, la hipercalcemia podría ser uno de los factores que explican el aumento de la proporción de fracturas por fragilidad visto en pacientes con cálculos renales.<sup>17</sup> Así también se ha reportado una relación entre menor densidad mineral ósea en individuos con antecedentes de nefrolitiasis comparada con los que no la tienen, y esta desmineralización en pacientes con litiasis renal puede estar relacionada con una mayor excreción de calcio urinario.

Un reciente estudio que utiliza datos de la Salud Improvement Network (FINA) en el Reino Unido compararon a más de 50.000 personas con diagnóstico de litiasis urinaria con más de 500.000 participantes sin dichos diagnósticos y encontraron que el riesgo incidental de fractura ósea en individuos con antecedentes de cálculos renales fue 10% mayor en los hombres y variaba con la edad en las mujeres (el más alto riesgo relativo fue de 1,52 para las mujeres de 30 a 39 años).<sup>24</sup>

Es por este motivo surge la inquietud de realizar este trabajo de investigación, al ser la nefrolitiasis una patología común en nuestra atención diaria de consulta externa, que afecta a pacientes jóvenes, el objetivo de este estudio es detectar oportunamente la pérdida de la densidad mineral ósea para prevenir riesgo de fracturas.

## **5. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

- Conocer la prevalencia de las alteraciones óseas, medidas por Densitometría Ósea en pacientes con litiasis renal por hipercalciuria.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la relación existente entre edad, sexo y alteraciones óseas en este grupo de pacientes.
- Establecer la asociación entre tiempo de diagnóstico de litiasis y alteraciones óseas.
- Evaluar asociación entre alteraciones óseas y comorbilidades médicas y quirúrgicas.

## 6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio Observacional, prospectivo, transversal, descriptivo:

Estudio de una cohorte.

### 6.2 Definición de la Población

Pacientes de Consulta Externa de Nefrología del Hospital Juárez de México con diagnóstico litiasis renal por hipercalcemia con tasa de filtrado glomerular mayor a 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>, calculada mediante CKD-EPI.

### 6.3 Tamaño de la muestra

Asumimos un valor de alfa del 5%, una potencia de 80%, y una prevalencia de la osteopenia y osteoporosis secundaria a hipercalcemia del 20-30%, con estos datos y usando una fórmula de una proporción obtuvimos una muestra de 50 pacientes.

*La prevalencia de osteopenia y osteoporosis, según la puntuación T, fue del 54% y 14%, respectivamente. Hipercalcemia se demostró en el 21,7% de estos pacientes.<sup>19</sup>*

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Individuos mayores de 18 años
- Individuos con diagnóstico de litiasis renal por hipercalcemia.
- Pacientes con filtrado glomerular mayor de 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>, calculada mediante CKD-EPI.
- Pacientes cuyo tratamiento y seguimiento este a cargo del servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Individuos menores de 18 años
- Individuos cuyo tratamiento y seguimiento esté a cargo de otra institución de salud
- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con desnutrición severa
- Pacientes con múltiple morbilidad quirúrgica por litiasis renal.
- Pacientes bajo tratamiento con esteroides, anticonvulsivantes y heparina.
- Pacientes con causas secundarias de hipercalciuria.

#### **6.4 Definición de las Variables**

<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES NOMBRE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>UNIDAD DE EXPRESIÓN</b>
<b>Hipercalciuria</b>	Cuantitativa	Excreción urinaria de calcio mayor a 250mg/24horas en mujeres y mayor a 300mg/24 en hombres	Valor de calcio urinario reportado en perfil metabólico de litiasis	mg/24horas
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>UNIDAD DE EXPRESIÓN</b>

<b>NOMBRE</b>				
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Tiempo a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos	Años
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas	Hombre Mujer	Masculino Femenino
<b>Tiempo de diagnóstico</b>	Cualitativa categórica	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.	Años	<1 año 1-5 años 5-10 años >10 años
<b>Tipo de pérdida de la densidad mineral Ósea</b>	Cualitativa Dicotómica	Se determina por la presencia del valor T de la densitometría ósea	Valor de T de la densitometría ósea	Osteopenia: Índice T entre -1 y -2,5 DE Osteoporosis: Índice T inferiores a -2.5
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>UNIDAD DE EXPRESIÓN</b>

NOMBRE				
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia de uno o mas trastornos, además de la enfermedad o trastorno primario	Cólico renal Hematuria macroscopica Infección de vías urinarias repetidas Cirugías urológica	Presente  Ausente

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia a partir de los censos de la consulta externa del servicio de Nefrología del hospital Juárez de México. Posteriormente se recolectó los expedientes de los pacientes con diagnóstico de litiasis renal que contaban con perfil metabólico de litiasis que confirmaba el diagnóstico de hipercalciuria, y mediante la fórmula de cálculo de filtrado glomerular por CKD-EPI se determinó que estos pacientes tienen TFG mayor a 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>

En los pacientes seleccionados se solicitó medición de la densidad mineral ósea por densitometría ósea. Mediante el equipo de densitometría GE Lunar Systems Berelux BBVA Modelo Prodigy Advance 2007, del servicio de Radiología del Hospital Juárez de México.

Se define osteopenia con un índice de T score entre -1 y -2.5 desviación estándar (DE) y Osteoporosis con un índice de T score de -2.5 DE.

## 8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

- Las variables numéricas, cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar.
- Se realizó coeficiente de correlación de Pearson para la asociación entre Hipercalciuria y densidad mineral ósea en pacientes con litiasis.
- Para calcular la prevalencia se utilizó la fórmula de prevalencia.
- Valores de  $p < 0.05$  se consideraron como estadísticamente significativos y se utilizaron IC de 95%.

### RECURSOS

- Censos diarios de la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México.
- Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de litiasis renal
- Perfil metabólico de litiasis que confirmó el diagnóstico de litiasis renal
- Densitómetro Óseo del Servicio de Radiología del Hospital Juárez de México.
- **No se recibió ningún recurso económico externo, ya que lo necesario para la realización de este estudio estuvo disponible en el Hospital Juárez de México.**

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

La densitometría ósea es un examen médico no invasivo de bajo riesgo para la salud.

La toma de imágenes con rayos X supone la exposición de una parte del cuerpo a una pequeña dosis de radiación ionizante para producir imágenes del interior del cuerpo. Los rayos X son la forma más antigua y de uso más frecuente para producir imágenes médicas. Utilizan la mínima dosis posible de radiación y a la vez generar las mejores imágenes para la evaluación. Las organizaciones nacionales e internacionales de protección de la radiología revisan y actualizan constantemente las normas técnicas utilizadas por los profesionales en radiología.

**Riesgo clasificado como menor al mínimo.**

### **9.1 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

La densitometría ósea utiliza sistemas modernos de rayos X tienen haces de rayos X muy controlados y métodos de control de filtración para minimizar la desviación (dispersión) de la radiación. Esto garantiza que aquellas partes del cuerpo de las que no se toman imágenes reciban la mínima exposición posible a la radiación. Por lo tanto no expuso a un riesgo a los pacientes.

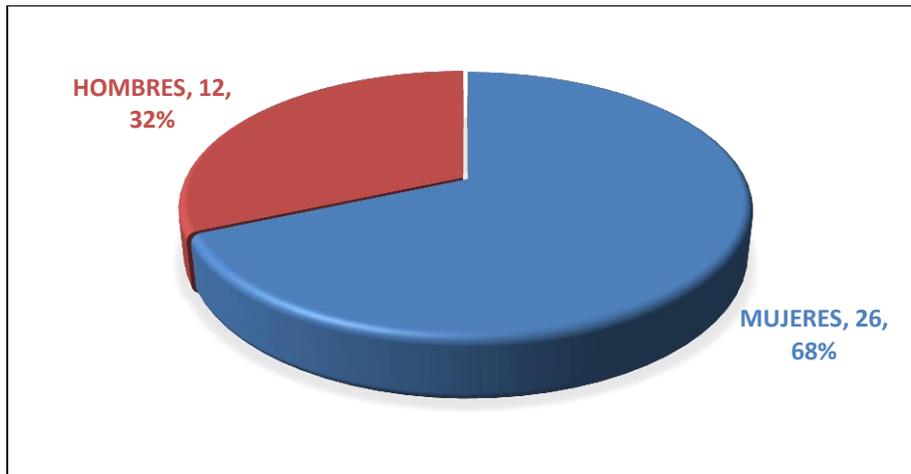
## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Aprobación por el comité de ética	■					
Inicio y aplicación del Protocolo	■					
Recolección de datos			■			
Análisis e Interpretación de los resultados				■		
Estructuración de los resultados					■	

## 11. RESULTADOS

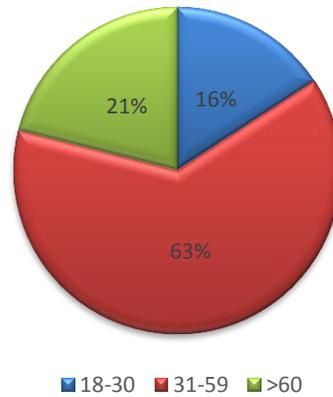
Con los datos obtenidos, encontramos lo siguiente:

Se seleccionaron inicialmente para el estudio 50 pacientes de la consulta externa de Nefrología del Hospital Juárez de México con diagnóstico de litiasis renal por hipercalciuria, a los que se solicitó densitometría ósea. En el seguimiento se perdieron 12 pacientes que no se realizaron el estudio y no acudieron a su consulta de control, por lo que se incluyeron en el análisis 38 pacientes. En nuestro estudio el número de mujeres fue superior a los hombres 26 (68%) y 12(32%) respectivamente.



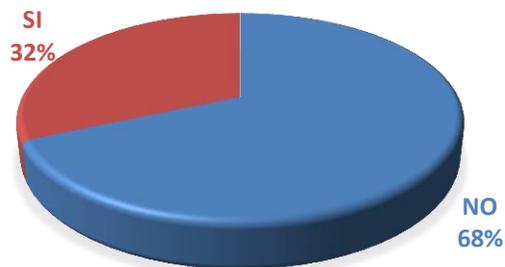
En relación a la edad de los pacientes de nuestro estudio encontramos 6 pacientes entre edades comprendidas 18 a 31 años, 24 pacientes entre edades 31-59 años y 8 pacientes mayores de 60 años. La edad media de los pacientes fue  $46,23 \pm 11,97$  años, con un promedio de TFG calculada por CKD-EPI de  $98,37 \pm 14,04$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,

### DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN INTERVALO DE EDAD



Llama la atención en nuestro estudio que 12 (32%) pacientes son monorenos por antecedente quirúrgico debido a litiasis.

### MONORENOS



La prevalencia para la pérdida de la densidad mineral ósea de columna fue 36,84%, mientras que la pérdida de la densidad mineral ósea de cadera fue 34.21%. En detalle encontramos que la prevalencia para osteopenia de cadera fue 28.94%, mientras que la prevalencia de osteoporosis de cadera fue 7.89%.

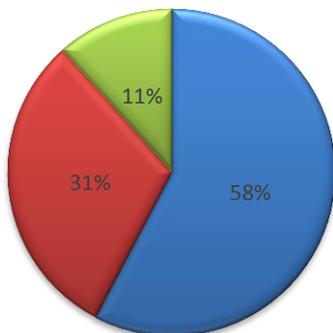


La prevalencia encontrada para osteopenia de cadera fue 26.31%, y la prevalencia de osteoporosis de cadera fue 7.99%.



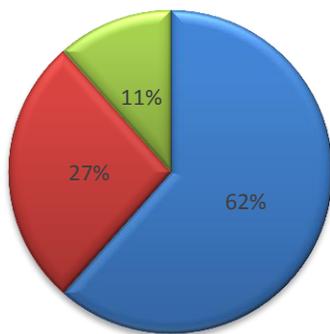
En relación al género encontramos los siguientes datos, para la perdida de la densidad mineral ósea de cadera relacionada con hipercalciuria las mujeres presentan 31% de osteopenia y 11% de osteoporosis, y en columna encontramos 27% y 11% de osteoporosis en este grupo de mujeres.

### PERDIDA DE LA DMO DE CADERA MUJERES



■ NORMAL ■ OSTEOPENIA ■ OSTEOPOROSIS

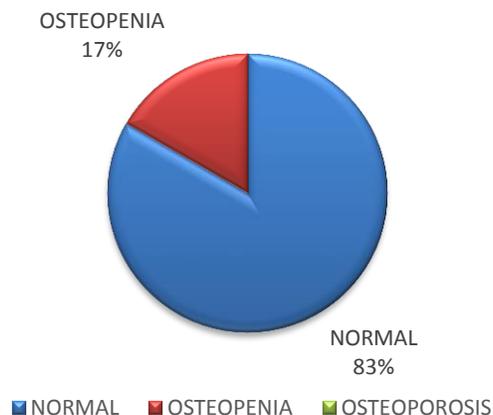
### PERDIDA DE LA DMO DE COLUMNA MUJERES



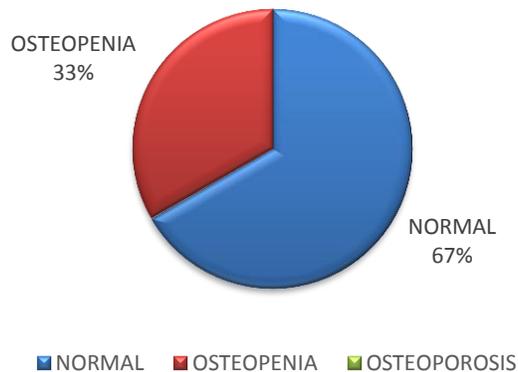
■ NORMAL ■ OSTEOPENIA ■ OSTEOPOROSIS

En relación a alteraciones de la densidad mineral ósea en hombres, en este grupo encontramos 2 pacientes con osteopenia de cadera (17%) y 4 pacientes con osteopenia de columna (33%) y un dato interesante es que en estos 12 pacientes no encontramos osteoporosis.

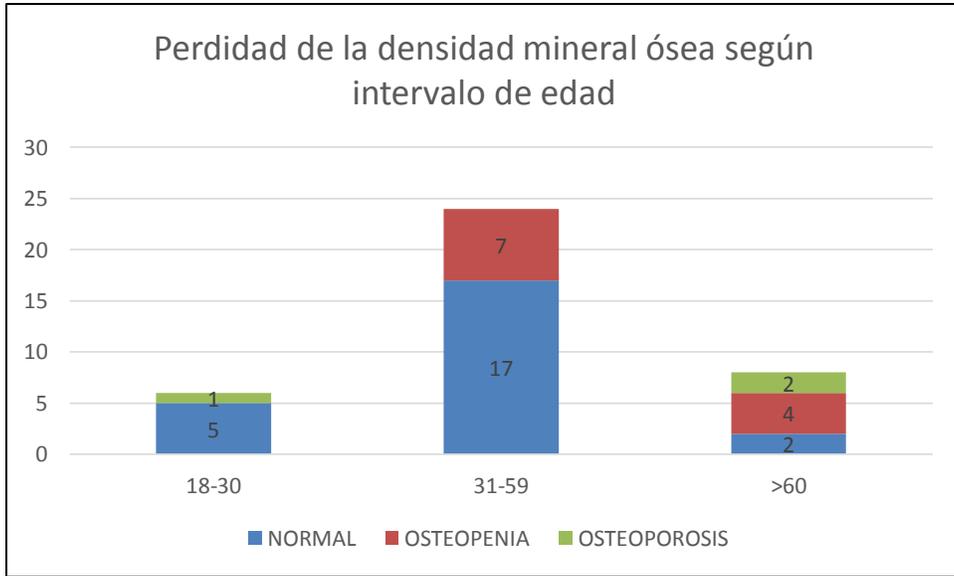
### PERDIDA DE LA DMO CADERA HOMBRES



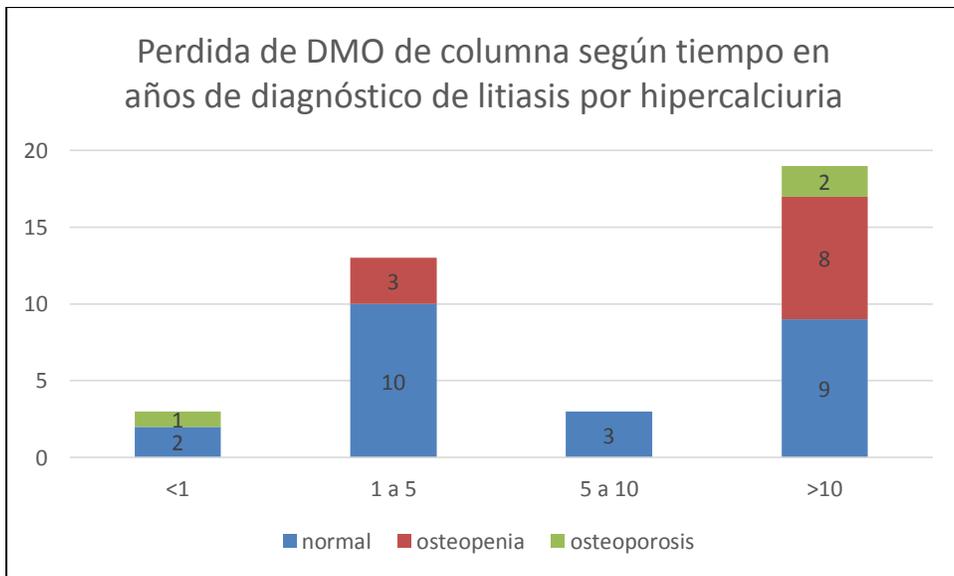
### PERDIDA DE LA DMO DE COLUMNA HOMBRES

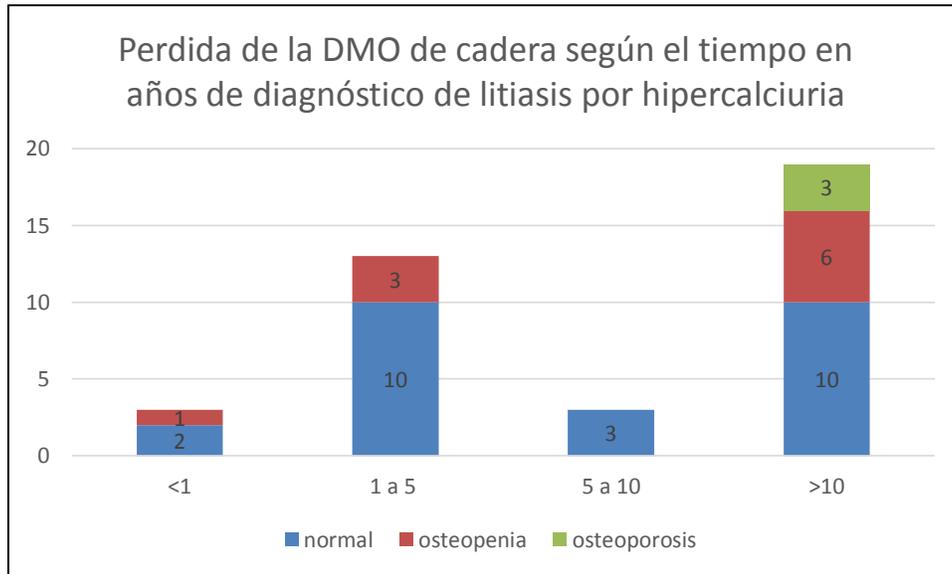


Un hallazgo importante es la relación que existe entre pérdida de la relación mineral ósea, observamos que en el grupo de 18 a 30 años se encontró una paciente con osteoporosis, mientras que en el grupo de 31 a 59 años hay 7 pacientes afectados con osteopenia representando un 41.1% para ese grupo de edad, y en el grupo de pacientes mayores de 60 años la osteopenia supera a la osteoporosis con un porcentaje de 50% vs 25% respectivamente.

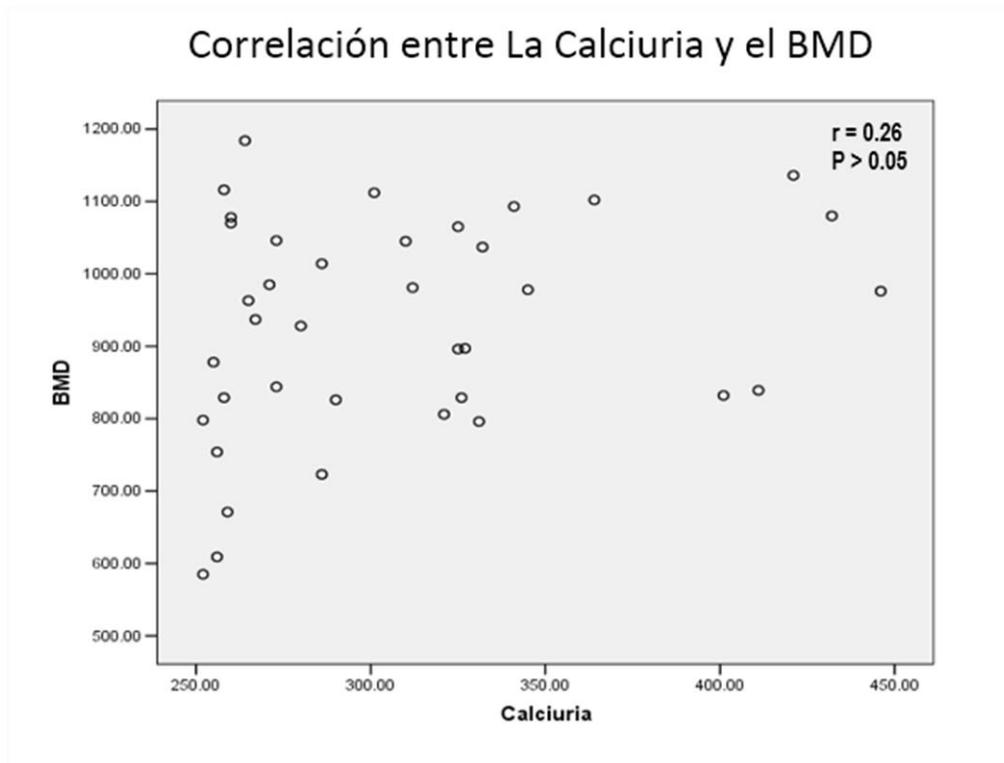


Otro dato relevante en nuestro análisis es la relación del tiempo de diagnóstico de litiasis renal por hipercalcemia y pérdida de la densidad mineral ósea encontramos lo siguiente: los pacientes más afectados por osteopenia y osteoporosis tanto de columna y cadera, se encuentran en el grupo que tiene una larga evolución de su diagnóstico mayor a los 10 años.

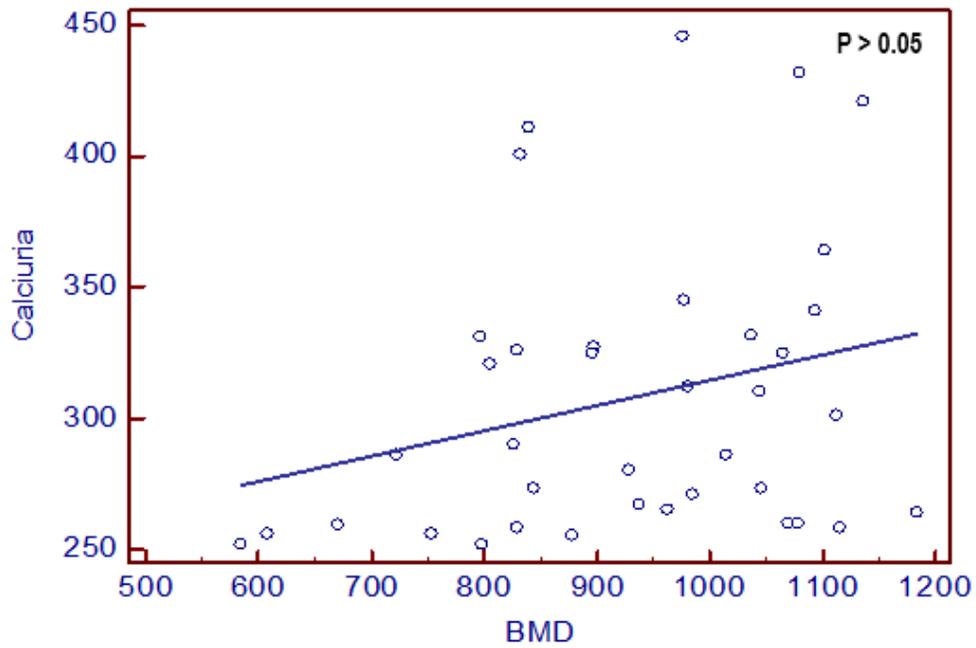




También se intentó demostrar la correlación existente entre hipercalcemia y pérdida de la densidad mineral ósea en nuestra cohorte. Se realizó el coeficiente de correlación de Pearson obteniendo una  $r = 0.26$ .



Entre esta correlación entre hipercalcemia y pérdida de la densidad mineral ósea encontramos un valor de  $p > 0.05$ , es decir no logramos demostrar una correlación significativa entre estas dos variables.



## 12. DISCUSION

La hipercalciuria representa la causa más frecuente de litiasis renal, tal como se demostró en un estudio previo realizado en el Hospital Juárez de México hospital por Reyes Marín y colaboradores<sup>28</sup> en una serie de 35 pacientes de los cuales el 57% tenían hipercalciuria. Varias investigaciones han demostrado la relación que existe entre hipercalciuria y pérdida de la densidad mineral ósea expresada como osteopenia y osteoporosis, que representa un factor de riesgo para fracturas lo que a su vez condiciona un incremento en la morbilidad en este grupo de pacientes

Tal como lo demuestra Michelle R. Denburg y colaboradores<sup>24</sup> la litiasis se asoció con un mayor riesgo de fractura incidente, significativamente mayor en hombres adolescentes y mujeres de edad avanzada lo que tiene una profunda implicación en salud pública.

Nuestros resultados mostraron una prevalencia de alteración ósea a nivel de columna del 36,84%, mientras que la pérdida de la densidad mineral ósea de cadera fue 34.21%. En detalle encontramos que la prevalencia para osteopenia de cadera fue 28.94%, y la prevalencia de osteoporosis de cadera fue 7.89%. Mientras que la prevalencia encontrada para osteopenia de cadera fue 26.31%, y la prevalencia de osteoporosis de cadera fue 7.99%, siendo los pacientes mas afectados los que tienen mayor tiempo de diagnostico, encontrando 19 pacientes con mas de 10años de padecimiento de litiasis. A diferencia de los datos demostrados por Shavit, y colaboradores<sup>25</sup> en su estudio que incluyo 111 pacientes de los cuales 57 pacientes tenían litiasis renal versus un grupo control sin litiasis renal, en el que se quería demostrar la asociación entre nefrolitiasis y enfermedad cardiovascular, dentro de sus resultados encontró que la prevalencia de la osteoporosis no fue estadísticamente significativamente diferentes en ambos grupos, encontrando 31% de osteoporosis en el grupo con litiasis y 17% en el grupo control con una  $p= 0.11$ , mientras que nuestro estudio demuestra un porcentaje menor de osteoporosis.

En cuanto a la edad, hipercalcemia y pérdida de la densidad mineral ósea en nuestro trabajo encontramos una paciente con osteoporosis en el intervalo de 10 a 30 años, 7 pacientes con osteoporosis con edades comprendidas entre los 31 a 59 años, y que en mayores de 60 años se presenta con mayor frecuencia osteopenia en 4 pacientes y osteoporosis solo en 2 pacientes. El estudio de Arrabal-Polo y colaboradores<sup>27</sup> que incluyó 182 pacientes y que los organizó por 3 grupos de edades B1, B2 y B3 fueron de  $49,4 \pm 6,5$  años y  $47,1 \pm 8,3$  años y  $46,1 \pm 11,5$  años respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes en estos tres grupos ni hubo una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con osteopenia y osteoporosis entre estos grupos.

En nuestra investigación se intentó demostrar la existencia de correlación entre hipercalcemia y pérdida de la densidad mineral ósea, lo cual se realizó mediante coeficiente de Pearson encontrado un  $r=0.26$  sin correlación estadísticamente significativa con una  $p > 0.05$ , tal como lo demuestra Caudarella R y colaboradores<sup>19</sup> en su estudio que incluyó 196 pacientes de los cuales el 21% de ellos tenía hipercalcemia, no demostró ninguna influencia de hipercalcemia en la masa ósea.

Las principales fortalezas de nuestro estudio, es que es el primer estudio realizado en nuestro hospital que aborda este importante tema, la pérdida de la densidad mineral ósea en los pacientes con litiasis es una entidad que puede pasar desapercibida por muchos de los profesionales de la salud, y condicionar mayor comorbilidad a este grupo de pacientes.

La debilidad de nuestro estudio, es el pequeño tamaño de nuestra muestra ( $n=38$ ), debido a las pérdidas que tuvimos en el seguimiento, explicada en gran parte por la falta de recursos económicos de la mayor parte de la población de pacientes que acuden a nuestro hospital, lo que no les permite realizarse los estudios solicitados en sus visitas a consulta externa, consideramos que quizás debida a nuestra pequeña muestra pequeña muestra no se logró

documentar la correlación entre hipercalciuria y pérdida de la densidad mineral ósea, y que estos resultados pueden cambiar al tener una población de estudio más grande.

### **13. CONCLUSIONES**

Como se ha demostrado en estudios relevantes, las alteraciones óseas son hallazgos frecuentes en los pacientes con litiasis renal por hipercalciuria, en conclusión nuestro estudio encontró que en esta cohorte de pacientes la prevalencia de pérdida de la densidad mineral ósea DMO (osteopenia / osteoporosis) de columna fue 36,84%, mientras que la pérdida de la densidad mineral ósea de cadera fue 34.21%. Sin embargo no logramos demostrar una correlación estadísticamente significativa entre hipercalciuria y pérdida de la densidad mineral ósea, con una  $r= 0.26$  y  $p >0.05$ .

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Brenner B, Taal M, Chertow G. The Kidney. Ninth Ed. Philadelphia: ELSEVIER;2012.
2. Jürgen Floege, MD, Richard J. Johnson, MD, John Feehally, DM, FRCP, ComprehensiveClinicalNephrology. Fourth Edition. ELSEVIER; 2010
3. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int.* 2005;68:1808–1814.
4. Boscolo-Berto R, Dal Moro F, Abate A, Arandjelovic G, Tosato F, Bassi P. Do weather conditions influence the onset of renal colic?. A novel approach to analysis. *Urol Int.* 2008;80:19–25
5. Anunta Virapongse. Nephrolithiasis. *Hosp Med Clin* 5 (2016) 43–5
6. Haewook Han<sup>1</sup>, Adam M. Segal, Julian L. Seifter, Johanna T. Dwyer. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Clin Nutr Res* 2015;4:137-152
7. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis.* 2015 Jan;43 Suppl 1:109-23
8. Fredric L. Coe, Andrew Evan, and Elaine Worcester. Pathophysiology-Based Treatment of Idiopathic Calcium Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2083–2092, 2011.
9. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petrarulo M, Ramello A. Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urol Int* 2004;72(suppl 1):6–10
10. Del Valle Elisa, Spivacow Francisco, Negri Armando. Citrato y Litiasis Renal. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 363-368.
11. Bos, R.R.H. Nap, R.S.M.E. Wouters, F.G.H. Van der Kleij. Hypocitraturia: a common but not well-known cause of nephrolithiasis. *The Journal of Medicine Netherlad.* December 2014. Vol.72, No 10.

12. Kovacevic Larisa, Wolfe-Christensen Cortney, Edwards Luke, Meena Sadaps and Yegappan Lakshmanan. From Hypercalciuria to Hypocitraturia—A Shifting Trend in Pediatric Urolithiasis?. *The Journal of Urology* Vol. 188, 1623-1627, October 2012.
13. Kohjimoto Yasuo, MD, PhD, Sasaki Yumiko MD, Iguchi Masanori, MD, PhD, Matsumura Nagahide, MD, PhD, Inagaki Takeshi, MD, PhD, and Hara Isao, MD, PhD. Association of Metabolic Syndrome Traits and Severity of Kidney Stones: Results From a Nationwide Survey on Urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis.* 61(6):923-929. 2013
14. Mandel Ernest, Taylor Eric ,and Gary C. Dietary and Lifestyle Factors and Medical Conditions Associated with Urinary Citrate Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 901–908, 2013.
15. Grases Felix, Rodriguez Adrian and Costa-Bauza Antonia. Efficacy of Mixtures of Magnesium, Citrate and Phytate as Calcium Oxalate Crystallization Inhibitors in Urine. *The Journal of Urology*, Vol. 194, 812-819, September 2015
16. Armando L. Negri, Francisco R. Spivacow, Elisa E. del Valle. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal, bases fisiopatológicas. *Medicina(Buenos Aires)* 2013; 73: 267-271
17. Tasca Andrea, Dalle Carbonare Luca, Nigro Filippo, and Giannini Sandro. Bone Disease in Patients With Primary Hypercalciuria and Calcium Nephrolithiasis. *UROLOGY* 74: 22–27, 2009. Elsevier Inc.
18. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney stones 2012, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): 1847-1860
19. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, La Manna G, Stefoni S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003 Mar-Apr;16(2):260-6.

20. Arrabal-Polo Miguel Angel, Sierra Giron-Prieto Maria, Cano-Garcia Maria del Carmen, Poyatos-Andujar Antonio, Quesada-Charneco Miguel, Abad-Menor Felix, Arias-Santiago Salvador, Zuluaga-Gomez Armando, and Arrabal-Martin Miguel. Retrospective Review of Serum and Urinary Lithogenic Risk Factors in Patients With Osteoporosis and Osteopenia. *Urology* 85: 782e785, 2015. \_ 2015 Elsevier Inc.
21. Arrabal-Polo M.A, M. Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molinac J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S y Arrabal-Martína M. Litiasis renal cálcica y densidad mineral ósea. Importancia del metabolismo óseo en la litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2013;37(6):362--367.
22. Caudarella R, Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2009 Sep;81(3):182-7
23. Denburg, M. R., Leonard, M. B, Haynes, K. et al. Risk of fracture in urolithiasis: a population-based cohort study using the health improvement network. *Clin J Am Soc Nephrol*, **9**: 2133, 2014
24. Denburg Michelle R, Leonard Mary B., Haynes Kevin ,Tuchman Shamir , Tasian Gregory, Shults Justine, and Copelovitch Lawrence. Risk of Fracture in Urolithiasis: A Population-Based Cohort Study Using the Health Improvement Network. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 2133–2140, 2014.
25. Shavit Linda, Girfoglio Daniela, Vijay Vivek ,Goldsmith David, Ferraro Pietro Manuel, Moochhala Shabbir H, Unwin Robert . Vascular Calcification and Bone Mineral Density in Recurrent Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 278–285, 2015.
26. Arrabal-Polo Miguel Angel, Arrabal-Martin Miguel, Arias-Santiago Salvador, Garrido-Gomez Juan, Poyatos-Andujar Antonio and Zuluaga-Gomez Armando. Importance of citrate and the calcium : citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *BJU International* | 111, 622–627.

27. Arrabal-Polo Miguel Angel , PhD, Arrabal-Martin Miguel, PhD, Arias-Santiago Salvador, PhD, Garrido-Gomez Juan, PhD, De Haro-Muñoz Tomas, MD, Zuluaga-Gomez Armando, PhD. Metabolic-mineral study in patients with renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. Singapore M Original Article ed J 2012; 53(12) : 808
28. Reyes Marín Fernando Arturo, Estudio Metabólico en pacientes con Nefrolitiasis. Nefrología Mexicana 2006; 27:11-14
29. Letavernier Emmanuel, Traxer Olivier, Daudon Michel, Tligui Mohammed, Hubert-Brierre Jérôme, Guerrot Dominique, Sebag Aline, Baud Laurent, and Haymann Jean-Philippe. Determinants of Osteopenia in Male Renal-Stone–Disease Patients with Idiopathic Hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 May; 6(5): 1149–1154.
30. Arrabal-Polo Miguel Angel, Arrabal-Martin Miguel , Arias-Santiago Salvador . Bone and Metabolic Markers in Women With Recurrent Calcium Stones. Korean J Urol 2013;54:177-182.
31. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15:394–402.
32. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus M. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Bone Miner. 2001; 16:1893–1898.
33. Krieger Nancy S. and Bushinsky David A. The Relation between Bone and Stone Formation Calcif Tissue Int. 2013 October ; 93(4): 374–381.
34. Arrabal-Polo, Miguel A, del Carmen Cano-García, María, Canales, Benjamin K, Arrabal Martín, Miguel. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. Current Opinion in Urology. November 2014- Volume 24- Issue 6-p 633-638

35. Orson W, Moe, Margaret S, Pearle, and Khashayar Sakhaee. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int.* 2011 Feb; 79(4): 385–392.
36. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol.* 2002;16:149–152
37. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion *Am J Kidney Dis.* 2006 Oct;48(4):546-54.
38. Jehle Sigrid, Hulter Henry N, and Krapf Reto. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):207-17.
39. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, Carini M, Caudarella R, Gambaro G, Gelosa M, Guttilla A, Illiano E, Martino M, Meschi T, Messa P, Miano R, Napodano G, Nouvenne A, Rendina D, Rocco F, Rosa M, Sanseverino R, Salerno A, Spatafora S, Tasca A, Ticinesi A, Travaglini F, Trinchieri A, Vespasiani G, Zattoni F; CLU Working Group. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl.* 2015 Jul 7;87(2):105-20.
40. Chang Xu, MD, Chao Zhang, MD, Xiao-Long Wang, MD, Tong-Zu Liu, PhD, Xian-Tao Zeng, PhD, Shen Li, MD, and Xiao-Wen Duan, MD. Self-Fluid Management in Prevention of Kidney Stones: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* \_ Volume 94, Number 27, July 2015
41. Odvina Clarita V. Comparative Value of Orange Juice versus Lemonade in Reducing Stone-Forming Risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1269–1274, 2006.

