



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**ASOCIACIÓN DE HIPERCALCIURIA E HIPOCITRATURIA EN PACIENTES
CON LITIASIS RENAL EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO, SSA.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
SUBESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA
DRA. EIRA INGRID CASTILLO ECHEVERRÍA

ASESOR DE TESIS
DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOJA DE FIRMAS

JEFE DE POSGRADO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ

NOMBRE Y FIRMA

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. JAIME MELLADO ABREGO

NOMBRE Y FIRMA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. SOCORRO VITAL FLORES

NOMBRE Y FIRMA

ASESOR

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

NOMBRE Y FIRMA

“Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años, y son muy buenos. Pero los hay que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles.”
-Bertolt Brecht

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Elia Ruth y Salvador, que a lo largo de todo este camino siempre han estado a mi lado y han sido incondicionales. Los amo, son los mejores.

A mis hermanos Ruth Magali y Salvador Jr , mis cómplices en todo por siempre.

A mis amigas Diana y Neri que han sido un gran apoyo durante este periodo de formación académica, las quiero mucho, hicieron esto más fácil y también divertido.

A mi profesor y asesor de tesis el Dr. Arturo Reyes Marín, por la enseñanza y apoyo durante todo este tiempo.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	7
II.	MARCO TEÓRICO	8
	2.1. Introducción	8
	2.2. Definición	10
	2.3. Epidemiología	11
	2.4. Fisiopatología de la litiasis renal	12
	2.5. Diagnóstico	27
	2.6. Tratamiento	30
III.	JUSTIFICACIÓN	35
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	35
V.	OBJETIVOS	36
	5.1. Objetivo general	36
	5.2. Objetivo secundario	36
VI.	METODOLOGÍA	37
	6.1. Diseño de la investigación	37
	6.2. Definición de la población	37
	6.3. Definición de variables	38
	6.4. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información	39
VII.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN	39
	7.1. Cálculo de tamaño de muestra	40
VIII.	RESULTADOS	41
IX.	DISCUSIÓN	45
X.	CONCLUSIONES	49
XI.	RECURSOS	50
XII.	ASPECTOS ÉTICOS	50
XIII.	ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	50
XIV.	BIBLIOGRAFÍA	51

XV. ANEXOS	57
15.1 Cronograma actividades	57
15.2 Hoja de recolección de datos	58

I.RESUMEN

Introducción: La litiasis renal se ha convertido en una enfermedad crónica que ha tenido un gran impacto en la calidad de vida y en la situación laboral de quien la padece; la tasa de prevalencia y la recurrencia es cada vez mayor, lo que genera un gran impacto socioeconómico en el país al afectar el sistema de salud.

Objetivo: Conocer la asociación de la hipercalcemia y la hipocitratemia en pacientes con litiasis renal.

Material y métodos: Es un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo. Realizado de noviembre 2017 a enero 2018. Se revisaron los expedientes del archivo clínico del Hospital Juárez de México y se capturaron todos los pacientes que contaban con perfil metabólico de litiasis renal. Se registró a los pacientes que tuvieron hipercalcemia e hipocitratemia.

Resultados: De un total de 91 expedientes revisados, se encontró una prevalencia del 21% de pacientes con hipocitratemia y el 77.3% con hipercalcemia. De estos pacientes, 29 (31.8%) correspondían al sexo masculino mientras que 62 (68.1%) al sexo femenino. Se estableció la asociación entre calcemia y citratemia en pacientes con litiasis renal. La cual fue del 5% con una $p > 0.05$.

Conclusiones: La prevalencia encontrada de litiasis en nuestros pacientes fue del 21%, el cual se incrementó en el último año, puesto que los resultados arrojados por Reyes Marín y Suárez Martínez fueron de un 14% y 17.4% respectivamente. Además se encontró la asociación entre obesidad y litiasis renal, ya que el 34% de los pacientes eran obesos.

Palabras clave: Nefrolitiasis, hipercalcemia, hipocitratemia, perfil metabólico de litiasis.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

La litiasis renal se ha convertido en una enfermedad crónica que ha tenido un gran impacto en la calidad de vida y en la situación laboral de quien la padece; la tasa de prevalencia y la recurrencia es cada vez mayor, lo que genera un gran impacto socioeconómico en el país al afectar el sistema de salud. Se han identificado numerosos factores inherentes a la biología humana y algunas variables sociodemográficas, que favorecen el desarrollo de los cálculos renales; por lo cual, en esta tesis se describieron los principales factores que influyen en la formación de urolitiasis (1).

Aproximadamente 13 de cada 1.000 egresos hospitalarios se deben a la litiasis renal y ureteral, de tal manera que es una causa frecuente de admisión hospitalaria en los servicios de urgencias y puede desencadenar diversas complicaciones (2).

La prevalencia cada vez es mayor y depende de diversos factores, lo cual resulta en una carga económica para el sistema de salud. Se incrementan los costos por consultas frecuentes, exámenes diagnósticos, estancias hospitalarias prolongadas, procedimientos quirúrgicos, los antibióticos de mayor espectro o esquemas extendidos y las hospitalizaciones secundarias a las complicaciones que desencadena esta enfermedad. Actualmente en EE. UU., donde se han hecho estudios de los costos, entre el diagnóstico, el tratamiento y la incapacidad a causa de la urolitiasis, cuesta más de 5 mil millones de dólares anuales. (3). Esto evidencia la implicación que tiene esta enfermedad para el sistema de salud, teniendo en cuenta que aproximadamente un 77% de los individuos afectados por la urolitiasis están incluidos en los grupos productivos de la población en cualquier país.

Sin embargo estas cifras pueden variar debido a diferentes factores como el género, la edad, los antecedentes de infecciones urinarias, los trastornos de origen metabólico, exceso y/o deficiencias dietéticas, entre otros (4).

Datos recientes que comparan la prevalencia de litiasis renal muestran un aumento del 37% en la litiasis renal de inicio reciente. Estudios similares en Europa muestran un incremento del 63%. Además la litiasis renal cada vez es más frecuente en mujeres. Anteriormente el cociente hombres:mujeres era de 3:1, en la actualidad es de 1.3:1. Se calcula que para los 70 años de edad hasta el 20% de los hombres y el 7% de las mujeres de raza blanca padecerán litiasis renal. La incidencia máxima se produce entre los 20 y 30 años (5). Los litos de oxalato de calcio representan el 90% de los cálculos; éstos contienen oxalato de calcio, fosfato de calcio o una mezcla de ambos. El 10% restante se compone de estruvita y carbonato o cistina (6).

La litiasis renal es una causa importante de morbilidad ya que está asociada a cólico renal, obstrucción de vías urinarias, infección de vías urinarias y daño en el parénquima renal . Se ha reconocido que la nefrolitiasis está relacionada con la enfermedad renal crónica y/o una disminución de la tasa de filtrado glomerular (7).

La nefrolitiasis es una enfermedad común de vías urinarias, con una prevalencia del 12% al 15% e incidencia de 13% en Estados Unidos de Norteamérica. Esta entidad clínica fue responsable de 1.3 millones de visitas al médico en 1995 y representó un gasto de 1.83 billones de dólares de costos en el mismo año. La nefrolitiasis es una enfermedad con una elevada morbilidad y elevada tasa de recurrencia. Genera una incapacidad importante por la presencia del cuadro clínico, hospitalización, cirugía, etc (8).

El 70% de los litos esta constituido por oxalato de calcio, un 20% por fosfato de calcio y el resto por ácido úrico con oxalato de calcio, estruvita (fosfato de amonio y magnesio) cistina y brushita.

Una vez que la piedra se ha formado, la posibilidad de formación de una nueva piedra es del 50%, por lo que resulta necesario e indispensable conocer la alteración metabólica subyacente y poder iniciar un tratamiento específico y evitar recurrencia (9).

La nefrolitiasis es motivo de consulta frecuente para el urólogo, desafortunadamente con poca participación del nefrólogo, no obstante, de que el estudio metabólico tiene ya mucho tiempo de haberse establecido para diagnosticar urolitiasis (10).

La mayoría de los pacientes con un solo episodio de litiasis no son sometidos a una evaluación clínica completa y sólo algunos reciben un tratamiento preventivo. Recientemente, el grupo de Rule et al de la Clínica Mayo (11) describieron un nomograma para predecir la recurrencia de cálculos renales; para esto seleccionaron pacientes con un solo episodio de litiasis y les dieron seguimiento por varios años. Habitualmente, la mayoría de los pacientes que consultan por un primer episodio de litiasis lo primero que preguntan a su médico tratante es si este suceso se repetirá en el futuro y qué pueden o deben hacer para evitarlo. Basados en los resultados del mencionado artículo, la tasa de recurrencia será en los próximos años de 11% durante los primeros dos años, 20% a los cinco años y 31% a los 10 años (12). Tales números pueden motivar a estos enfermos a modificar su dieta (reducir la sal, las proteínas animales y mantener la ingestión normal de calcio) e incrementar su consumo de agua a dos litros o más al día. Dieta e ingesta de líquidos han demostrado ser efectivas para reducir la recurrencia de cálculos en estudios controlados y aleatorizados. Es importante abundar que en pacientes con altas tasas de recurrencia es crítico contar con un estudio metabólico completo y considerar el empleo de farmacoterapia con el fin de controlar la recurrencia.

El tratamiento de la nefrolitiasis es práctico, sencillo y económico. Una vez establecida la causa de la alteración metabólica se puede administrar y llevar seguimiento del paciente con buenos resultados (13).

2.2 Definición

La litiasis urinaria consiste en la presencia de componentes de la orina en fase sólida en el aparato urinario. Esos componentes en fase sólida reciben el nombre de cálculos renales. Cuando los cálculos aparecen en el riñón se habla

de nefrolitiasis, mientras que si tales cálculos se localizan en cualquier punto del aparato urinario, desde las papilas renales hasta el meato uretral, reciben la denominación de urolitiasis.

La litiasis renal se define como la presencia de uno o mas litos en el riñón encontrándose en diferentes localizaciones: caliceal, piélico, intraparenquimatoso o mixto.

Existen diferentes clasificaciones para los litos renales: anatómica, de acuerdo a la composición y mixta. Anatómicamente: Caliciales, piélicos, coraliformes y mixtos. Composición química: litos de calcio (mono o dihidratado), litos de fosfato amónico magnésico, litos de ácido úrico, litos de cistina, litos de xantina, salicilatos y causados por metabolitos de múltiples medicamentos (14).

2.3 Epidemiología

En México no existen estadísticas confiables de la incidencia de ésta patología. En un hospital de referencia de la ciudad de México se calcula una incidencia de 24 en 10,000 habitantes, manejándose que entre el 10 y el 12% de todos los individuos desarrollarán en algún momento de su vida litiasis. Se tiene una relación hombre mujer 3:1. La recurrencia de litiasis renal es a 1 año del 10%, a 5 años del 35% y a 10 años del 50%.

A escala global los cálculos pueden desarrollarse en cualquier individuo, sin embargo, existen ciertos grupos poblacionales que son más propensos a presentarlos, de manera general los principales factores de riesgo para desarrollar un piedra renal son la edad (entre los 25 y 50 años), el género (es más frecuente en hombres a 1.3 por cada mujer), la localización geográfica (prácticamente todo el país es zona de riesgo) y la exposición a temperaturas ambientales altas (ya sea laboralmente, por actividad física o por ubicación). En el país las piedras o cálculos de las vías urinarias son una causa frecuente de consulta urológica (15).

En la ciudad de México los datos son muy contrastantes y probablemente nos hablan del tipo de hospital que ve a estos pacientes más allá de que los capitalinos sean muy propensos a desarrollar cálculos, por ejemplo el Hospital General de México reporta que los cálculos ocurren en 24 de cada 10 mil pacientes, mientras que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición reporta que 70 de cada 10 mil pacientes que acuden a urgencias por dolor tiene como causa de este una piedra renal. Otra manera de ver los datos es calculando el porcentaje de la población afectada: los datos de Yucatán muestran que a los 50 años hasta 11.3% de la población ya presentó por lo menos un episodio de cálculos renales (16).

Existen factores extrínsecos (geografía, factores climáticos y estacionales, ingesta de agua, dieta y ocupación) y factores intrínsecos (herencia, sexo y edad) los cuales juegan un papel importante en el mecanismo formador de cálculos.

En nuestro medio el porcentaje de litiasis se presenta de la siguiente manera: mixtos 80%, litos de calcio (mono o dihidratados) 75%, litos de fosfato amónico magnésico 15-20%, litos de ácido úrico 5 a 10%, litos de cistina 2%, litos de xantina, salicilatos y causados por metabolitos de medicamentos múltiples, menor al 1% (17).

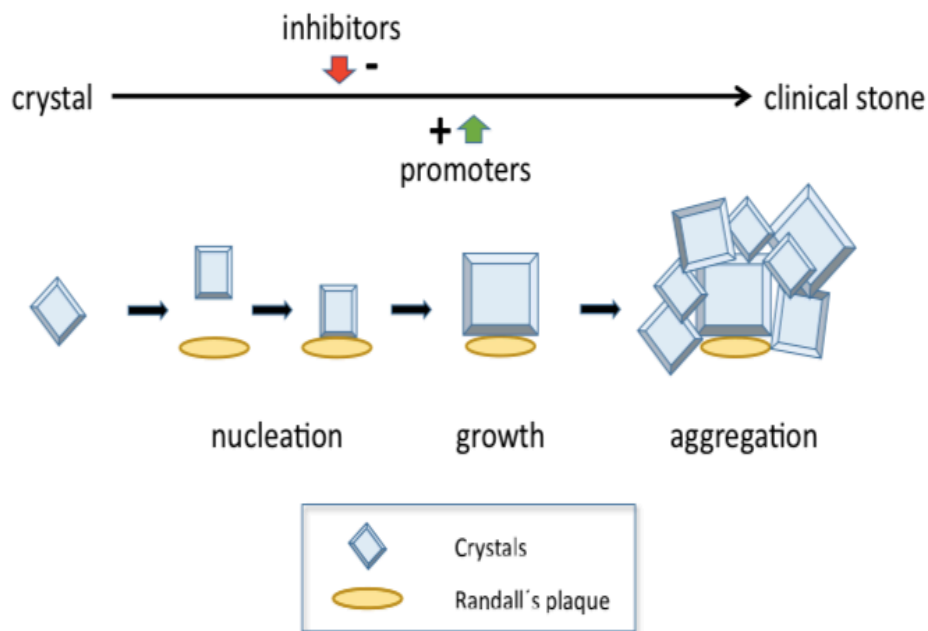
2.4 Fisiopatología de la litiasis renal

Comprender las causas subyacentes de la nefrolitiasis es imprescindible para establecer un tratamiento médico y para prevenir futuros cálculos renales. Una sal puede disolverse en una solución dada hasta alcanzar el equilibrio entre la fase sólida y acuosa a un pH y temperatura definidos. La sobresaturación suficientemente alta para inducir la cristalización, que se conoce como límite superior de metaestabilidad, es necesaria para la formación de cálculos renales. Los inhibidores elevan el límite, mientras que los promotores lo reducen. Como se muestra en la figura, la nucleación cristalina abarca el

proceso de formación de iones libres en iones libres. Los tipos de células especiales (p. ej., células epiteliales renales) y los cilindros pueden actuar como centros de nucleación. Cuando se establece un núcleo, se pueden agregar componentes cristalinos adicionales al núcleo existente en un proceso definido como crecimiento cristalino. Las partículas de cristal más grandes se combinan en un proceso llamado agregación cristalina (18).

Sitios de crecimiento de litos: En 1937, Randall sugirió que los depósitos de fosfato de calcio localizados en la punta de las papilas renales forman una base ideal para la formación de cálculos de oxalato de calcio (a partir de ahí se llama la placa de Randall). Investigadores de la Universidad de Chicago y la Universidad de Indiana han avanzado aún más en el campo durante las últimas décadas al demostrar que la placa de Randall se forma en las membranas basales en el asa de Henle, moviéndose a través del intersticio, ocasionalmente encerrando los túbulos renales y vasa recta, y finalmente sobresale en el uroepitelio en las papilas renales. Utilizando técnicas tales como endoscopia digital, microscopía electrónica de transmisión y evaluación histopatológica, fueron capaces de mostrar diferentes fenotipos con respecto a los patrones de mineralización de tejidos y lesiones entre los formadores de cálculos, y ese tipo de lito es la evidencia clave para el mecanismo en un paciente en particular. Recientemente, se ha establecido la hipótesis una teoría vascular sobre el desarrollo de las placas de Randall que puede reflejar la coincidencia de los cálculos renales con la diabetes, la hipertensión o la arterioesclerosis. Se ha sugerido que la formación de cálculos puede parecerse a la agregación de placas después de una lesión vascular o representar una necrosis papilar en el contexto de arteriosclerosis avanzada. La investigación futura que define los mecanismos de formación de placa tiene el potencial de aumentar nuestra capacidad de elegir tratamientos adecuados para nuestros pacientes. Inhibidores y promotores. Como se describió, los inhibidores disminuyen la probabilidad de formación de cálculos incluso si se cumplen los criterios de supersaturación. Un ejemplo de un inhibidor potente de la formación de cálculos es el citrato. Además de su capacidad para formar

complejos solubles con calcio (reduciendo así la sobresaturación urinaria de calcio), se ha demostrado que el citrato ejerce efectos inhibidores sobre el crecimiento y la agregación del cristal (19). Aunque un pH alcalino no se considera un promotor en sí mismo, el pH mayor a 6,7 altera la sobresaturación, lo que mejora la cristalización del fosfato de calcio como se observa en pacientes con acidosis tubular renal distal (RTA), hiperparatiroidismo primario o síndrome de leche y alcalinos. Por el contrario, un pH ácido de la orina (menor a 5,5) fomenta la precipitación de ácido úrico. Cuando hay cálculos de ácido úrico o cálculos de cistina, la alcalinización de la orina puede evitar una mayor cristalización (20).



La secuencia de eventos en la formación de cualquier cálculo urinario incluye: la saturación urinaria, la supersaturación, la nucleación, el crecimiento de los cristales, la agregación de los cristales, retención de los cristales y finalmente la formación del cálculo. Normalmente estos cristales pasan a través del tracto urinario sin problemas, sin embargo, ocasionalmente cuando son muy grandes pueden causar obstrucción del sistema de drenaje del riñón que puede resultar

en dolor severo, sangrado, infección o falla renal y obligan al paciente a consultar a un servicio de urgencias (21).

Hay distintas teorías sobre el proceso de formación de cálculos. Una de ellas propone que el lito se forma cuando alguna sal normalmente soluble (por ejemplo oxalato cálcico) sobresatura la orina, comienzan a formarse cristales y si estos son suficientemente grandes pueden fijarse al urotelio (generalmente en la porción terminal de los túbulos colectores) para luego crecer lentamente. Otra teoría supone que la formación de litos se inicia en el intersticio medular, luego se forman las placas de Randall en la papila, sobre la cual seguirían depositándose los cristales de oxalato o de fosfato de calcio.

Durante el tránsito de la orina por el riñón se pueden formar partículas tan grandes que pueden ser retenidas y que sirven como núcleo para la formación de futuros cálculos (22).

Una solución que favorece el desarrollo de urolitiasis se considera saturada con respecto a una sustancia cuando contiene en disolución su concentración más alta posible, es decir, si se añade a la solución una cantidad adicional de esta sustancia, se precipita y forma cristales. La concentración a la que se alcanza esta saturación y comienza la cristalización se llama producto de solubilidad termodinámica.

En la práctica clínica, la hipersaturación puede ser el resultado de cualquier aumento en la excreción de disolventes en la orina (por ejemplo, calcio, oxalatos, cistina) o una reducción en el volumen de la orina debido a una disminución en la ingesta de líquidos o la pérdida extrarrenal de líquidos (23).

Otros mecanismos por los que los cristales se mantienen en el riñón:

Los cristales de oxalato de calcio monohidratados (COM) se conectan rápidamente con la superficie de las células epiteliales renales debido a que la superficie de estos cristales se comporta como si estuviera cargada

positivamente, mientras que la superficie luminal de las células epiteliales de los túbulos se comporta como si estuviera cargada negativamente, por tanto esta adhesión es debida a las reacciones de carga eléctrica, que hacen que el cristal al comportarse como si tuviese una carga positiva, por medio de esta se ligue a moléculas eléctricamente negativas que emergen de la superficie apical de la célula tubular; en el estudio de Lieske et al. se concluyó que inmediatamente después de la adhesión, los cristales anclados pueden servir como un sitio preferencial para la unión de cristales adicionales; posteriormente el cristal es endocitado por la célula tubular, donde después de la internalización, el dominio de membrana plasmática que recubre el cristal parece exhibir un aumento de la adhesividad para los cristales debido a que la unión de cristal adicional fue mayor durante al menos 24h después de la unión con el primer cristal; por lo tanto, la presencia de cualquier cristal COM adherido o internalizado resulta en un aumento del número y/o afinidad de los sitios de adhesión para el cristal en la superficie celular (24).

Moléculas aniónicas se han encontrado en la superficie de células epiteliales y actúan como receptores de cristales de COM, sin embargo, en los túbulos existen aniones en disolución adheridos a la superficie de los cristales, evitando que conecten con las células epiteliales. Los cambios en la cantidad y la estructura de moléculas aniónicas especializadas que se expresan en la superficie de las células epiteliales de los túbulos o aquellas que se encuentran en disolución en la orina influyen en la adherencia de los cristales a las células, por lo tanto, participan en la urolitiasis. (25)

Hay también otros aniones solubles en la orina de los túbulos renales, que disminuyen la capacidad de adherencia de los cristales de oxalato cálcico en la superficie de células epiteliales.

El citrato polianiónico evita la adherencia de los cristales de oxalato, cuando están en concentraciones aproximadamente iguales a aquellos que se encuentran fisiológicamente en la orina, por esto suele utilizarse el citrato de

potasio oral como terapia para la prevención de recurrencia de cálculos; su efecto terapéutico sobre la génesis de los cálculos se debe al aumento de los citratos urinarios y a su acción alcalinizante; interviniendo la combinación de 3 aspectos diferentes: el primero, la formación de complejos con el calcio reduciendo así la concentración de calcio iónico; esto hace que disminuya la saturación urinaria de sales de calcio; el segundo inhibe la cristalización de oxalatos y fosfatos cálcicos inhibiendo la nucleación, crecimiento y agregación de los cristales de COM; por último, el tercer efecto del citrato consiste en la elevación del pH urinario secundario a su metabolismo celular (25).

Numerosas glucoproteínas que se encuentran en la orina también se han examinado, parecen desempeñar un papel en la nefrolitiasis y se incluyen la nefrocalcina, la uropontina (un potente inhibidor del aumento de tamaño de los cristales de oxalato) y la proteína de Tamm-Horsfal (potente inhibidor de la agregación de COM) lo que impide la incorporación de estos cristales. La nefrocalcina y la uropontina, en concentraciones similares a las encontradas en la orina humana, muestran una potente acción inhibitoria hacia la adherencia de los cristales de oxalato. Estos aniones suspenden la adherencia de los cristales, cubriendo su superficie. También se ha demostrado que el inhibidor nefrocalcina es anómalo en los formadores de cálculos de COM, ya que las moléculas de nefrocalcina carecen de ácido γ -carboxiglutámico, y no inhiben normalmente la cristalización de COM.

Existen factores que exacerban la formación de cálculos renales, dentro de los que se incluyen: tener persistentemente orina saturada, alta acidez urinaria o la falta de sustancias inhibitoras en la orina como el citrato (25).

Los factores primarios que promueven la litogénesis en los pacientes son: químicas urinarias pronas a la formación de cálculos, las placas de Randall y defectos en el sistema de inhibición de la cristalización. Todos estos mecanismos juegan un papel variable en la fisiopatología de la nefrolitiasis por oxalato de calcio dentro de los diversos subgrupos de pacientes. Debido a la

heterogeneidad en su presentación clínica, es difícil explicar, cuál de estos defectos sea el responsable de esta condición en la mayoría de los pacientes con litiasis renal por oxalato de calcio.

Se sabe que 60-70% de los cálculos están constituidos por sales de calcio y la etiopatogenia de la mayoría de ellos es la hipercalciuria idiopática (HI).

Dentro de los pacientes con este trastorno hay formadores de piedras de calcio a base de oxalato de calcio (CaOx) y otros por sales de fosfato de calcio o apatita (CaP). Se ha demostrado que los cálculos de CaOx se forman sobre las placas de apatita (CaP) o placas de Randall asentadas en el intersticio renal. Entre mayor es la excreción urinaria de calcio, menores serán los volúmenes urinarios, mayor el número de placas de CaP y mayor la recurrencia de los episodios de litiasis. El cristal que se agrega sobre las placas de Randall es CaOx y la piedra resultante estará compuesta fundamentalmente por esta sal, por lo que la reducción de la sobresaturación (SS) de las sales de CaOx y de CaP, nos ofrece una medida de prevención de la formación de estas piedras (26). Cálculos en la HI por CaP, en contra de los de CaOx, favorecen los depósitos de cristales de apatita en los tubos colectores de la médula interna y el desarrollo de cicatrices en el intersticio renal en la punta de la papila. Tanto los formadores de cálculos por CaP como de CaOx cursan con hipercalciuria; sin embargo, los sitios de la nefrona donde ocurre esta alteración son distintos. Por ejemplo, la reducción en la reabsorción proximal acarrea más calcio hacia la rama ascendente del asa de Henle (RAAH), donde el exceso de reabsorción de calcio satura el intersticio y favorece la formación de placas de CaP. En este mismo sitio esta reabsorción anormal en la HI por fosfato se asocia con un defecto en la reabsorción de bicarbonato que produce un aumento del pH urinario característico de esta variedad de hipercalciuria que favorece la formación de cálculos de CaP. El receptor sensible a calcio (CaSR) se localiza, entre muchos lugares, en la porción apical de las células principales e intercaladas del tubo colector; durante la hipercalciuria se activa el CaSR que

se asocia con desactivación de la acuaporina 2 (AQP2) y la poliuria, y además, dispara la acidificación de la orina al aumentar la actividad de H⁺-ATPasa. Ambas, la poliuria y la acidificación urinaria evitan la precipitación de las sales de CaP (27). Estos hallazgos en animales de laboratorio permiten intuir que en nuestros pacientes con litiasis renal, que la poliuria y la acidificación de la orina son también un mecanismo que permitirá evitar el depósito de CaP en el intersticio renal. En el futuro se especula que con procedimientos que activen el CaSR, como los calcimiméticos (cinacalcet), se podría jugar un papel terapéutico relevante en la litiasis cálcica recidivante. Aparte de lo mencionado, el tratamiento preventivo para ambas variedades de HI incluye: restricción de sodio y proteínas, uso de tiazidas (clorotiazida, clortalidona e indapamida) y un aumento en la ingestión de agua. Este fármaco actúa sobre ambas variedades de hipercalciuria idiopática por CaOx y por CaP (28).

El citrato es una sal que impide la cristalización de sales como el oxalato y el fosfato de calcio en orinas sobresaturadas. La definición más simplista de hipocitraturia es una excreción menor de 325 mg/día; sin embargo, hay autores que discrepan de este valor en formadores recurrentes de cálculos, aceptan como hipocitraturia grave un valor menor de 100 mg/día, y una citraturia leve a moderada de 100-325 mg/día. La excreción de citrato en los sujetos normales es alrededor de 600 mg/24 horas (29).

Los factores de riesgo de hipocitraturia son: dieta rica en proteínas, pobre en agua y alta en sodio; todos estos factores dietéticos reducen el citrato y el pH urinario. Otros factores agregados son: corticoesteroides, diuréticos de asa, antiácidos con hidróxido de aluminio y vitamina D. El topiramato, un anticonvulsivante que inhibe la anhidrasa carbónica acidifica la orina y favorece la formación de cálculos. En pacientes con litiasis cálcica se ha utilizado citrato de potasio y de magnesio en su tratamiento.

La etiología de la hipocitraturia es múltiple: acidosis tubular renal tipo II (ATR II), cuadros diarreicos crónicos, empleo de tiazidas y acetazolamida,

topiramato, dietas ricas en proteínas y altas en sodio, uso de IECA, aldosteronismo primario, ejercicio físico extenuante, gota y diátesis gotosa e infección urinaria (29).

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo que ocurre como resultado de una mutación de dos genes que codifican para la única proteína transportadora para cistina y aminoácidos básicos, localizada en el tubo proximal. Su ausencia genera gran pérdida de cistina que es un aminoácido poco soluble que se cristaliza en la orina (30). La restricción de proteínas favorece la alcalinización de la orina y aumenta la solubilidad de la cistina y reduce la ingestión de la metionina que es el precursor de la cistina y por tanto reduce su excreción urinaria. Los tratamientos farmacológicos son dos: alcalinización de la orina con citrato o bicarbonato. Debido a que la cistina es un dímero de la cisteína unida por un puente disulfuro (tioles), la D- penicilamina o la troponina rompen este puente y hacen más soluble el complejo monomérico de la cisteína. El captopril, que también es un tiol, no debe ser usado ya que no alcanza suficiente concentración en la orina para producir un cambio en la solubilidad de la cistina.

Los tioles son compuestos mal tolerados y con muchos efectos indeseables. La troponina es mejor tolerada que la D-penicilamina pero aun así sus reacciones no deseadas son muy frecuentes.

Otras drogas que sólo se han usado experimentalmente son el L-dimeti-éster de la cistina que aumenta la solubilidad de la cistina *in vitro* e *in vivo*. Funciona a concentraciones pequeñas; sin embargo, tiene efectos indeseables; el más notable es la acumulación lisosomal de cistina que recuerda a la cistinosis, enfermedad autosómica recesiva que desencadena entre otras cosas síndrome de Fanconi (31).

Factores asociados

Se han identificado diversos factores de riesgo que predisponen a la nefrolitiasis, como son: (32).

Género: En las naciones industrializadas la frecuencia de nefrolitiasis es mayor en los hombres que en las mujeres, con tasas de recurrencia de por vida de hasta un 50%. En Latinoamérica la incidencia parece más alta, el riesgo de presentar un cálculo renal puede llegar a ser alrededor de un 20% en el hombre y entre 5-10% en las mujeres, parece ser que las mujeres presentan concentraciones urinarias más bajas de calcio, oxalato y ácido úrico y más altas de citrato que los hombres, lo que hace que la formación de cálculos renales sea menor en ellas; sin embargo, con el paso de los años la tasa ha tenido un aumento para el género femenino, que podría deberse a factores de riesgo asociados al estilo de vida como la obesidad (32).

Edad: Aunque se conoce poco acerca del efecto de la edad en la urolitiasis, se sabe que afecta todos los grupos etarios; sin embargo, se ha demostrado que la edad de comienzo de la enfermedad litiásica depende básicamente de la composición de los cálculos. Por ejemplo, los cálculos de cistina se comienzan a formar en la primera y segunda década de la vida, seguido de los cálculos de calcio entre la tercera y quinta década, mientras que los de ácido úrico suelen comenzar a edades tardías, por encima de 50 años.

Raza: La raza blanca es la más afectada, con una mayor prevalencia que los afrodescendientes y mestizos juntos, un 5,2 vs. un 3,8% respectivamente. De acuerdo con Reyes et al., existe diferencia racial en la excreción de electrolitos relacionados con la litogénesis como el sodio y el magnesio (32).

Genética: Un 25% de los pacientes con urolitiasis tienen antecedentes familiares y el riesgo relativo de la formación de cálculos se considera mayor en personas con un historial familiar que en aquéllos sin antecedentes familiares; sin embargo existe poca información acerca de si el aumento del

riesgo es atribuible a factores genéticos, a exposición ambiental, o a alguna combinación. Una historia familiar positiva de urolitiasis se ha reportado en el 16-37% de los pacientes que han formado un cálculo renal, en comparación con el 4% y el 22% de personas sanas sin antecedentes (32).

La hipercalciuria es el factor de riesgo más importante en la formación de cálculos de calcio. Esta puede tener predisposición genética y se encuentra entre el 35-65% de los casos; alrededor de la mitad de estos pacientes tienen antecedentes familiares de nefrolitiasis, incrementando el riesgo de excreción urinaria de calcio en comparación con aquellos sin antecedentes familiares.

En el caso de la hiperuricosuria, también puede estar relacionado con una historia familiar; la excreción y metabolismo del ácido úrico pueden estar influenciados por factores hereditarios, y los hombres con diátesis gotosa están en mayor riesgo de urolitiasis (33).

La prevalencia para la cistinuria es del 1-5% de los pacientes con nefrolitiasis y para la hiperoxaluria primaria es menor (2/1.000.000 de población). Para la cistinuria y la hiperoxaluria se evidenció una herencia autosómica recesiva primaria. Sin embargo, esta última tiene tasas mayores en regiones con un alto índice de matrimonios consanguíneos, como en el norte de África o en los árabes israelíes.

Alteraciones anatómicas: Existen alteraciones anatómicas que favorecen la formación de cálculos y que deben formar parte del protocolo de estudio; entre ellas están: la ectasia tubular renal o el riñón en esponja, la obstrucción de la unión pieloureteral, los divertículos o los quistes en los cálices renales, la estrechez ureteral, reflujo vesicoureteral, el ureteroceles y el riñón en herradura. También existen factores causales propios de cada paciente, como la obstrucción del tracto de salida vesical/uretral. Todas estas situaciones tienen en común que ocasionan estasis urinaria, que lleva a la condensación del sedimento y finalmente a la cristalización y formación del cálculo (34).

Factores hormonales: La incidencia de litiasis renal en hombres se asocia a niveles altos de testosterona, principalmente en la tercera y cuarta década de la vida. Uno de los fundamentos es que la testosterona aumenta los niveles hepáticos de la oxidasa del ácido glucólico, la cual participa en la síntesis de oxalato urinario, por lo tanto un incremento de testosterona puede resultar en hiperoxaluria, que a su vez puede ser responsable del aumento de la predisposición a urolitiasis de oxalato de calcio.

Además, la testosterona parece promover la formación de cálculos mediante la supresión de la expresión de osteopontina renal y el aumento urinario de la excreción de oxalato; por el contrario, el estrógeno inhibe la formación de cálculos mediante el aumento de la expresión de osteopontina en los riñones y la disminución de la excreción urinaria de oxalato. Esto explicaría la menor predisposición por parte de las mujeres, principalmente en su estado premenopáusico (34).

Enfermedades específicas : *Enfermedad intestinal.* La pérdida de líquidos en diarrea crónica modifica el pH y altera la absorción de diferentes sustancias, lo cual puede llevar a la alteración del pH urinario de forma mantenida, rompiendo el equilibrio en la orina. Esto provoca la formación de un núcleo interno sobre el que se adhieren iones que constituirán los cálculos. De esta forma, una orina ácida contribuye a la formación de cálculos de ácido úrico y la orina alcalina favorece la aparición de cálculos de calcio, asimismo un pH por encima de 7,5 se relaciona con cálculos de estruvita.

Diabetes. Hay varios mecanismos por los cuales la diabetes mellitus aumenta la incidencia de nefrolitiasis; en primer lugar, la hiperglucemia crónica puede causar inflamación en el epitelio gastrointestinal de bajo grado por la alteración del balance entre la flora intestinal y los mecanismos circulatorios de defensa, posteriormente esta inflamación induce a un aumento de absorción de oxalato como se ha visto en enfermedades diarreicas crónicas, donde las pérdidas de fluido diarreicas inducidas por bajos niveles de pH y niveles de citrato

aumentan niveles de supersaturaciones de oxalato cálcico urinario y ácido úrico (35).

En segundo lugar, la hiperglucemia crónica puede alterar las funciones de los epitelios tanto del tracto gastrointestinal como del tracto urinario, para la absorción y excreción de los elementos, por lo que facilita directamente la formación para el cálculo.

En tercer lugar, la inmunosupresión secundaria a diabetes mellitus y glucosuria crónicas inducen infecciones del tracto urinario, que pueden causar nefrolitiasis, ya que algunas bacterias pueden provocar sobresaturación urinaria y modificar el medio ambiente, lo que conduce a la formación de depósitos de cristales que pueden ser un factor que promueve la litiasis renal; de hecho un 10% de los cálculos urinarios son los cálculos de estruvita que se construyen por el fosfato de magnesio y amonio producido durante la infección con bacterias que poseen la enzima ureasa (35).

Por último, la nefropatía diabética inducida por disfunciones glomerulares puede alterar el contenido de la orina, lo que facilita la nefrolitiasis.

Embarazo: Existen cambios fisiopatológicos que hacen a la mujer embarazada más susceptible a la nefrolitiasis, entre ellos está la estasis urinaria producida por el aumento de la progesterona y la compresión mecánica, además del aumento de la tasa de filtración glomerular, la ingesta de suplementos de calcio y el aumento de los niveles circulantes de vitamina D que conducen a un pH urinario elevado, hipercalciuria e hiperuricosuria; el aumento de la tasa de filtración glomerular lleva a un incremento del flujo tubular seguido de la disminución en la reabsorción tubular y aumento en la excreción de calcio y/o ácido úrico. También se ha encontrado que la producción placentaria de 1,25 dihidroxicolecalciferol promueve la reabsorción intestinal de calcio y la movilización de calcio óseo (36).

Sin embargo en general se acepta que el embarazo no es un estado de aumento de la formación de cálculos; se ha encontrado que las mujeres embarazadas presentan hipercitraturia; el citrato es un inhibidor del crecimiento y agregación de cristales, por lo tanto puede ser considerado un probable factor protector clínicamente significativo durante el embarazo, compensando los efectos de hipercalciuria e hiperuricosuria (36).

La incidencia de la nefrolitiasis en embarazo se observa en 1/200-1,500 embarazos, mucho más frecuente en caucásicas que en afroamericanas y cerca del 75% de las pacientes embarazadas con nefrolitiasis tienen cálculos de fosfato de calcio (37).

Sobrepeso y obesidad: En 2008, la OMS reportó más de 1.4 billones de personas mayores de 20 años con sobrepeso. De éstos, 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesas, lo que corresponde al 35% de los adultos con sobrepeso, y al 11% obesos. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del año 2006 reportó una prevalencia de obesidad en mujeres del 34.4%, y del 23.5% en hombres (38).

Uno de los principales problemas urológicos presentes en los pacientes con obesidad es la litiasis renal, y aunque existen múltiples mecanismos por los que esta relación puede explicarse, hoy en día existe escasa información sobre la relación entre obesidad mórbida ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$) y superobesidad ($\text{IMC} > 50 \text{ kg/m}^2$) con el riesgo de formación de litiasis renal y sus posibles consecuencias.

La relación entre obesidad y litiasis renal puede explicarse por alguna de las siguientes alteraciones que se han descrito en la literatura: elevación de la excreción renal de sodio, calcio, citrato y ácido úrico; disminución del pH urinario, y en algunos estudios, la falta de producción de citrato, sumado a esto, un mayor índice de masa corporal (IMC), un mayor peso basal, una circunferencia de cintura más larga y el aumento ponderal han sido asociados de manera independiente con el incremento del riesgo de formación de litiasis

renal. Además, el consumo de sustancias litogénicas como los azúcares refinados, la disminución del consumo de agua, la dieta rica en calcio y oxalato y alimentos ricos en purinas constituyen otros factores relacionados con la formación de nefrolitiasis en pacientes obesos (39).

También es importante mencionar que se ha observado que los hábitos alimentarios tienen una mayor influencia que el peso como riesgo de formación de urolitiasis, por lo que el cambio en este hábito podría ser prometedor para nuestros pacientes como prevención, Taylor et al. reportaron que el consumo de una dieta DASH (enfoques dietéticos para reducir la hipertensión) está asociado con una disminución marcada del riesgo de nefrolitiasis a través del incremento de volumen urinario y del contenido de citrato. Aunado a esto, un estudio en una población italiana con hipercalciuria que recibió una dieta estricta valorando los niveles de proteínas de origen animal, sodio, oxalato y calcio, encontró una reducción en la formación de litos de casi el 50% a 5 años, comparado a una dieta con menores niveles de calcio y oxalato (40). Sin embargo, otro estudio estadounidense valoró una dieta con una menor ingesta de proteínas animales sin encontrar una reducción de la recurrencia de litiasis en un periodo de 4.5 años, aunque el cumplimiento de la dieta era pobre y no hubo restricción en el consumo de sodio. Una dieta baja en sodio puede disminuir la excreción de calcio y oxalato de manera significativa, pero la información acerca del efecto de la restricción de sodio de manera aislada en la dieta y la recurrencia de litiasis es poca.

En la actualidad el manejo de la obesidad no está enfocado a una valoración del riesgo de nefrolitiasis y sus posibles consecuencias a largo plazo (principalmente enfermedad renal crónica), por lo que debe implementarse, como parte de la evaluación multidisciplinaria del paciente con obesidad, la evaluación urológica (41).

2.5 Diagnóstico

En el diagnóstico son importantes los datos clínicos como son: Dolor: los cálculos renales se asocian con el dolor en flanco y región dorsolumbar así como dolor costovertebral siendo más frecuentemente opresivo sin ser cólico de diferente intensidad, el cual puede irradiarse o no. Hematuria: Generalmente la mayoría de los pacientes tienen hematuria microscópica, pudiendo no existir eritrocitos en la orina cuando el cálculo se encuentra obstruyendo completamente el tracto urinario o no está en movimiento (por ejemplo un cálculo fijado a una papila renal). Náusea y vómito: Generalmente se asocia con el dolor de intensidad importante como un reflejo visceral causando paralización del movimiento de las asas intestinales. Fiebre: Esta sugiere infección y se puede presentar con o sin obstrucción. Asintomático: el paciente puede permanecer asintomático hasta que por accidente se identifica hematuria microscópica o se evidencia algún lito. Los estudios de laboratorio deben estar encaminados a valorar por un lado la función renal así como valorar una probable alteración metabólica que explique la formación de litos. Dentro de éstos estudios es básico realizar biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, examen general de orina y posteriormente realizar determinaciones séricas y urinarias de fósforo, magnesio, calcio, así como determinación de paratohormona. Dentro de los estudios de gabinete es muy importante tomar una placa simple de abdomen y cuando el paciente presenta hematuria ya sea macroscópica o microscópica se deberá realizar urografía excretora. Otros estudios que son de gran importancia para valorar la función renal son el ultrasonido renal y el gammagrama renal. Utilizando también como apoyo terapéutico en los últimos años la tomografía helicoidal para tratar de conocer la composición de los litos con las mediciones topográficas de las unidades Hounsfield (42).

El Estudio metabólico completo del paciente con urolitiasis es importante y trascendente para iniciar un tratamiento dirigido a la alteración metabólica subyacente y poder evitar y disminuir la recurrencia de este padecimiento, el

cual está constituido por un conjunto de prácticas de laboratorio ordenadas en un protocolo dinámico, que tienen por objeto clasificar al paciente formador de cálculos dentro de los diagnósticos que a continuación se detallan:

NEFROLITIASIS HIPERCALCIURICAS

1. Hipercalciuria Tipo I
2. Hipercalciuria Tipo II
3. Hipercalciuria Resortiva o Hiperparatiroidismo
4. Hipercalciuria renal
5. Pérdida Renal de Fosfato
6. Aumento de Síntesis de Vitamina 1,25 (OH)₂ D
7. Acidosis Tubular Renal

NORMOCALCIURICAS

1. Hiperuricosúrias
2. Hiperoxaluria Entérica
3. Hipocitraturia
4. Litiasis por Gérmenes desdobladores de Urea

Es factible la concurrencia de más de uno de estos diagnósticos para un mismo paciente, que sumado a factores de riesgo dietarios y de estilo de vida lleven a la formación de un cálculo (43).

El estudio se hace en dos semanas estableciendo en la primera un perfil de análisis en sangre que tiende a averiguar si hay alguna otra patología metabólica subyacente. En ese sentido se estudia además de lo estrictamente renal, el perfil lipídico, glucémico, tiroideo y paratiroideo como así también algunas determinaciones de laboratorio de rutina. En la primera semana se juntan dos orinas consecutivas y separadas de 24 horas. Con el paciente en

su ritmo cotidiano de alimentación y trabajo, y sin medicación que altere los resultados (alopurinol, diuréticos, hidratación etc). La razón de hacer 2 orinas es la de estar seguro de poder encontrar - si lo hubiera – un desarreglo metabólico con un margen del 85 % de posibilidades. Más recolecciones no aumentan esta probabilidad (43).

En estas muestras se evalúan todos los metabolitos de laboratorio vinculados a la enfermedad litiásica, desde los más sencillos Ca, P, Mg, ácido úrico, hasta la oxaluria, citraturia, sulfatos, cistinuria, etc.

La siguiente semana se le administra al paciente una dieta restringida en Ca (menos de 400 mg/día) y en Fósforo (menos de 800 mg/día), también se le limita la ingesta de purinas. Se junta otra orina de 24 horas con el objetivo de evaluar el impacto de la restricción en la excreción de los metabolitos que se miden. Al otro día, con un ayuno prolongado, se toma otra muestra de sangre (para certificar que la patología, si se hubiera encontrado alguna en la primera extracción) y el paciente recolecta en el laboratorio una orina de dos horas. A continuación se le efectúa una prueba de carga de Calcio 1.2 g) por vía oral, junto a un alimento sintético, recolectando otra muestra de orina de 4 horas después de la carga (43).

Los índices Ca/Cr en las orinas de ayuno y post sobrecarga servirán para clasificar las hiper calciurias absortivas.

En resumen, son dos extracciones de sangre y 5 muestras de orina en diferentes condiciones de preparación del paciente.

Al mismo tiempo se efectúa un cuestionario para averiguar factores de riesgo que agravan la enfermedad litiásica, tales como: niveles de hidratación, dieta, ejercicio físico, antecedentes personales y familiares, enfermedades concomitantes, cirugías anteriores, litotricias, agresividad de la enfermedad litiásica, consumo crónico de medicamentos, vitaminas o suplementos alimentarios, etc (43).

De acuerdo a los resultados obtenidos se clasifica el diagnóstico metabólico de acuerdo a los siguientes criterios:

-Hiper calciuria: Se define como la excreción de calcio en orina superior a 200mg/día en las mujeres y mayor de 250 mg/día en los hombres.

-Hipocitraturia: Se define como una excreción urinaria de citrato menor de 320 mg/día.

-Hiperuricosuria: Se define como una excreción de ácido úrico en orina superior a 800mg/día en los hombres y 750mg/día en las mujeres.

-Hiperoxaluria: Se define como la excreción de oxalato en la orina mayor a 45mg/día.

El laboratorio elabora un informe de los resultados del paciente.

Antes de la existencia del estudio metabólico de litiasis se solía analizar el lito, situación que arrojaba pobre información en cuanto al origen de la litiasis, puesto que la mayoría de estos litos eran en un 80% de oxalato de calcio y un 5% de otros componente como estruvita, actualmente sabemos que el mecanismo fisiopatológico y origen de la nefrolitiasis abarcan criterios mas extensos e incluso resultados que pueden concluir hiper calciuria, hipocitraturia, hiperuricosuria, hiperoxaluria e incidir en tratamiento farmacológico preventivo, así evitando la formación del lito (44).

2.6 Tratamiento

La mayoría de los cálculos ureterales se expulsan de manera espontánea. En los pacientes con un episodio agudo de litiasis, la medida terapéutica más urgente es la analgesia. Los estudios clínicos han demostrado que los AINE (diclofenaco, indometacina, ibuprofeno) proporcionan un alivio eficaz en los pacientes con cólicos nefríticos agudos. Se recomienda iniciar la analgesia

con diclofenaco siempre que sea posible y utilizar un medicamento alternativo cuando persista el dolor (metamizol, pentazocina, tramadol). El uso de diclofenaco puede afectar la función renal en los pacientes con una función glomerular ya reducida, sin embargo carece de efectos negativos cuando la tasa de filtrado glomerular es normal (45).

El tratamiento médico se basa en los efectos beneficiosos de ciertos medicamentos que contribuyen a la relajación del músculo liso ureteral mediante la inhibición de las bombas de los canales de calcio o el bloqueo de los receptores alfa1. Así, se ha demostrado que los alfabloqueantes facilitan la expulsión de los cálculos. La tamsulosina (0,4 mg), es el alfabloqueante más utilizado en la práctica diaria. Asimismo, existen estudios en los que se ha demostrado la eficacia de terazosina, doxazosina, alfuzosina y naftopidilo. Al disminuir el edema local, se ha descrito que una combinación con corticosteroides (metilprednisolona 0,5-1 mg/Kg/día por vía intramuscular o i.v., una o dos dosis) podría acelerar la expulsión de los cálculos en comparación con el tratamiento exclusivo con antagonistas de los receptores alfa. Sin embargo, no se recomienda el uso aislado de corticosteroides. Es importante evaluar el tamaño, la localización y la forma de los cálculos en el momento de la presentación inicial, la probabilidad de expulsión espontánea, la presunta composición de los cálculos, los síntomas y la asociación con infección urinaria u obstrucción. Además, ha de determinarse la situación médica y social del paciente, lo que comprende edad, profesión, comorbilidad y preferencias de tratamiento. En la guía clínica sobre la urolitiasis (*European Association of Urology 2010*) se expresa que las indicaciones de la extracción activa de los cálculos son las siguientes: cuando el diámetro del cálculo es ≥ 7 mm (debido a una tasa baja de expulsión espontánea), cuando no se logra un alivio suficiente del dolor, cuando existe una obstrucción causada por la propia litiasis acompañada de infección, cuando existe riesgo de sepsis urinaria, en riñones únicos con obstrucción y en la obstrucción bilateral (46).

Dependiendo de la localización y tamaño del cálculo, su eliminación puede realizarse mediante *litotricia extracorpórea mediante ondas de*

choque (LEOC), litofragmentación endourológica con energía ultrasónica, electrohidráulica o láser a través de ureterorenoscopia, endourología percutánea y cirugía convencional. La LEOC puede eliminar más del 90 % de los cálculos en los adultos. Con esta técnica, se han comunicado tasas de ausencia de cálculos del 66-99 % en pacientes con cálculos ≤ 20 mm de diámetro y del 45-60 % con cálculos > 20 mm de diámetro. Una endoprotesis en “doble J” reduce las complicaciones obstructivas e infecciosas que pueden aparecer tras el uso de LEOC cuando el diámetro de los cálculos es ≥ 20 mm.

En cuanto al tratamiento farmacológico específico se rigen por los resultados del estudio metabólico. El tratamiento se centra en los fármacos que se ha demostrado que reducen el riesgo relativo de la formación de cálculos.

La hipercalciuria se trata inicialmente con diuréticos tiazídicos. Las tiazidas actúan directamente aumentando la reabsorción distal de calcio y, de manera indirecta, mediante el incremento de la reabsorción de calcio en el túbulo proximal al inducir un estado de contracción de volumen y evitarse la hipokalemia para que los diuréticos tiazídicos sigan siendo lo más eficaces posible. Por lo general las tiazidas reducen el calcio de la orina a aproximadamente el 50%. Las dosis utilizadas en los estudios que muestran algún efecto son elevadas (12.5 mg de hidroclorotiazida dos veces al día, 25 a 50mg de clortalidona una vez al día o 2.5mg de indapamida al día). Si son ineficaces normalmente la razón reside en el incumplimiento de la dieta baja en sodio. Esto puede controlarse con el análisis del sodio en la orina de 24 horas. La amilorida actúa independientemente de las tiazidas en un lugar más distal y puede añadirse si es necesario. La causa más frecuente de su fracaso es la ingesta excesiva de sal. Además de otros efectos secundarios (hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia) debe recordarse que las tiazidas disminuyen la citraturia por lo que se deben asociar con frecuencia a citrato potásico. El tratamiento con citrato reduce la calciuria especialmente cuando existe acidosis metabólica. Además, en adultos, las tiazidas tienen un efecto directo positivo en la densidad mineral

ósea. En los casos en los que se asocia osteoporosis a la hipercalciuria puede contemplarse el uso de bisfosfonatos (alendronato, ácido zoledrónico) (47).

En los pacientes que no toleran los diuréticos tiazídicos otros posibles tratamientos incluirían el ortofosfato y el fosfato de celulosa y sodio. El fosfato neutro de liberación lenta se tolera muy bien y podría ser el tratamiento de elección de segunda línea.

La hipocitraturia se trata con citrato de potasio o con citrato de potasio y magnesio.

El citrato es una molécula del metabolismo intermediario en cuyo metabolismo se generan iones HCO_3^- . Por tanto, desde la perspectiva del equilibrio ácido-base, citrato equivale a HCO_3^- .

El citrato de potasio y magnesio puede ser especialmente beneficioso para los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, porque se recuperan las pérdidas de potasio y magnesio inducidas por el diurético. A los pacientes con cálculos de estruvita y carbonato no debe administrárseles citrato porque puede aumentar el depósito de fosfato amónico magnésico y de carbonato apatita. El citrato también puede aumentar la absorción intestinal de aluminio en pacientes con enfermedad renal crónica. A los pacientes con una concentración de citrato en la orina inferior a 150mg/día deberían administrárseles 60mEq/día de citrato con dosis divididas con las comidas. Si el citrato en la orina supera los 150mg/día, la dosis debería de ser de 30mEq/día.

El tratamiento de los cálculos de ácido úrico se centra en los tres factores de riesgo principales (disminución del pH de la orina, aumento del volumen de orina e hiperuricosuria). Primero debe aumentarse el volumen de la orina hasta 2-3 litros por día, segundo, debe alcalinizarse la orina con citrato de potasio hasta un pH de 6,5. La dosis inicial es de 20-30mEq dos veces al día y debe valorarse al alza según el pH de la orina. Debe evitarse el tratamiento alcalino con sodio, ya que puede producir hipercalciuria, también debe evitarse que el pH de la orina aumente por encima de 6,5 porque se incrementa la

formación de cálculos de fosfato de calcio. Si la primera orina de la mañana sigue siendo ácida, puede añadirse acetazolamida (250mg) al acostarse. Si está presente la hiperuricosuria debe reducirse el consumo de purinas en la dieta. Hay que utilizar alopurinol sólo en el caso de recurrencia de los cálculos a pesar de la administración de líquidos y álcalis, o si la excreción de ácido úrico está por encima de los 1000 mg al día. Cuando se administra alopurinol para una sobreproducción masiva de ácido úrico debe mantenerse una hidratación adecuada para evitar la precipitación de los cristales de xantina. La dosis de alopurinol es de 100-300 mg/día.

En la hiperoxaluria primaria se trata con una dieta baja en oxalato. Debe tratarse inicialmente con una dieta baja en grasa y oxalato, si esto no resulta exitoso puede añadirse carbonato de calcio, colestiramina o ambos, en algunos enfermos el uso de 300-1200 mg/día de piridoxina reduce la oxaluria (48).

La ingesta de agua en el tratamiento de la nefrolitiasis es importante y trascendete, ya que Borghi (49) demostró en un ensayo clínico aleatorizado en el cual dividió a 200 pacientes en dos grupos de 100 pacientes, a un grupo le administró la cantidad estándar de ingesta de agua (1.2 l/día) y al segundo grupo le administró una ingesta de 2.5 l/día, demostró que posterior a un año de seguimiento disminuyó la recurrencia de nefrolitiasis en un 60% ($p < 0.05$). Aunado a estas medidas farmacológicas debe aumentarse el volumen de orina hasta al menos 2 litros al día. Como mejor se consigue esto es bebiendo agua, que es el único líquido que se ha demostrado que reduce la tasa de formación de cálculos.

III. JUSTIFICACIÓN

La litiasis renal es una patología que tiene una incidencia progresivamente mayor, debido a cambios en los hábitos de la población, como son: hábitos alimenticios inadecuados, obesidad, poca ingesta de agua, periodos prolongados de deshidratación, ingesta elevada de sodio y la genética. El presente trabajo aportará información relacionada con la prevalencia de la hipocitraturia en la población afectada por urolitiasis en el Hospital Juárez de México e identificar estos factores desde consulta inicial de nefrología y así establecer medidas preventivas y/o terapéuticas.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la hipercalcemia y la hipocitraturia en pacientes con litiasis renal y que factores de comorbilidad asociados se pueden encontrar en estos pacientes ?

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Conocer la asociación de la hipercalciuria y la hipocitraturia en pacientes con litiasis renal.

5.2 Objetivo secundario

Determinar la prevalencia de la hipercalciuria y la hipocitraturia en pacientes con litiasis renal.

Conocer los factores asociados a la hipocitraturia y la hipercalciuria en pacientes con litiasis renal.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de investigación

- ✓ Tipo de estudio
 - *Descriptivo
 - *Observacional
 - *Transversal
 - *Prospectivo
- ✓ Ubicación espacio-temporal
 - *Hospital Juárez de México
 - *2017-2018

6.2 Definición de la población

- ✓ Criterios de inclusión
 - *Pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de litiasis renal en la consulta externa de nefrología en clínica de litiasis renal
 - *Pacientes que cuenten con perfil de litiasis renal y presencia de hipercalciuria e hipocitraturia
- ✓ Criterios de exclusión
 - *Pacientes menores de 18 años de edad
 - *Pacientes que no cuenten con perfil metabólico de litiasis
 - *Pacientes con presencia de cáncer asociado, desnutrición severa, enfermedad renal crónica avanzada.

6.3 Definición de variables

DEFINICIÓN VARIABLES	TIPO VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE EXPRESIÓN
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	TIEMPO A PARTIR DEL NACIMIENTO DE UN INDIVIDUO	AÑOS CUMPLIDOS	AÑOS
GÉNERO	CUALITATIVA DICOTÓMICA	CONDICIÓN ORGÁNICA, MASCULINA O FEMENINA DE LOS ANIMALES Y LAS PLANTAS	HOMBRE MUJER	MASCULINO FEMENINO
COMORBILIDAD	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	PRESENCIA DE 1 O MÁS TRASTORNOS ADEMÁS DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA	POLQUISTOSIS RENAL INFECCIONES RECURRENTES URINARIAS SONDAS DE NEFROSTOMÍAS	PRESENTE/AUSENTE
TIPO LITIASIS	CUALITATIVA NOMINAL	COMPOSICIÓN DE LOS LITOS	OXALATO DE CALCIO, FOSFATO DE CALCIO, MIXTOS, ACIDO URICO	PRESENTE/AUSENTE
REGIÓN GEOGRÁFICA	CUALITATIVA NOMINAL	ZONAS TERRITORIALES QUE SE DELIMITAN A PARTIR DE CARÁCTERÍSTICAS DE LA NATURALEZA	ESTADO DE LA REPÚBLICA DE PROCEDENCIA	NOMBRE DEL ESTADO DE PROCEDENCIA
OBESIDAD	CUALITATIVA NOMINAL	ESTADO PATOLÓGICO CARACTERIZADO POR EXCESO O ACUMULACIÓN EXCESIVA Y GENERAL DE GRASA EN EL CUERPO	OBESIDAD GRADO I GRADO II, OBESIDAD MÓRBIDA	INDICE DE MASA CORPORAL
SEDENTARISMO	CUALITATIVA NOMINAL	MODO DE VIDA DE LAS PERSONAS QUE APENAS HACEN EJERCICIO FÍSICO	SDENTARISMO	AUSENTE/PRESENTE
OCUPACIÓN	CUALITATIVA NOMINAL	ACTIVIDAD O TRABAJO	TIPO DE ACTIVIDAD	NOMBRE DE LA OCUPACIÓN
DIETA	CUALITATIVA NOMINAL	CONJUNTO DE SUSTANCIAS ALIMENTICIAS QUE UN SER VIVO TOMA HABITUALMENTE	DIETA HIPOPROTEICA, HIPERPROTEICA, HIPERCALÓRICA, HIPOCALÓRICA	TIPO DE DIETA

6.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Se revisaron los expedientes del archivo clínico del Hospital Juárez de México y se captaron todos los pacientes que tuvieron con perfil metabólico de litiasis renal.

Se registraron a los pacientes que tuvieron hipercalciuria e hipocitraturia

- ✓ Se acudió a archivo clínico del Hospital Juárez de México
- ✓ Búsqueda exhaustiva en base de datos de pacientes en clínica de litiasis renal
- ✓ Se captaron casos previos además de nuevos pacientes ingresados en el último año
- ✓ Nombre completo del paciente
- ✓ Registro de expediente
- ✓ Obtención de los expedientes
- ✓ Hoja de recolección de datos por expediente
- ✓ Elaboración de base de datos en hoja de Excel

VII. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

- ✓ Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar
- ✓ Variables cualitativas se expresaron como porcentajes
- ✓ Se calculó la prevalencia de hipercalciuria e hipocitraturia en pacientes con diagnóstico de litiasis renal
- ✓ Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre la citraturia y la calciuria.
- ✓ Se utilizó regresión lineal univariada para determinar la influencia de la calciuria sobre la citraturia
- ✓ Se hizo la regresión múltiple para ver que variables impactaban en la presencia de hipercalciuria e hipocitraturia en pacientes con litiasis renal

- ✓ Valores de p menores a 0.05 se consideraron significativas
- ✓ Software SPSS (versión 13) para realizar los cálculos
- ✓ Software Excel para tabulación y gráficas

7.1 Cálculo de tamaño de muestra.

Se asumió un valor de alfa del 5% (0.05) una potencia del 80%, una prevalencia de la hipocitraturia e hipercalciuria reportada en estudios previos del 20% utilizando estos valores en la fórmula de una proporción obtuvimos 90 pacientes.

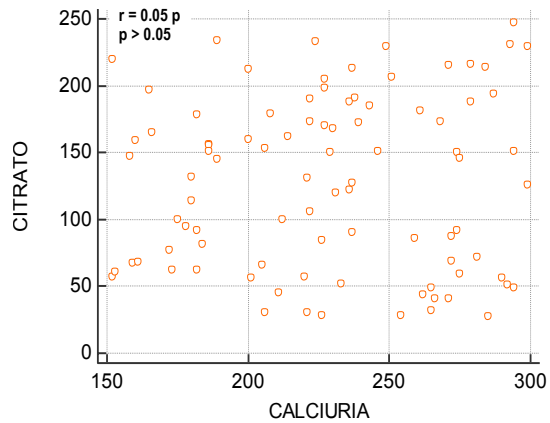
$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Viii. RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes.

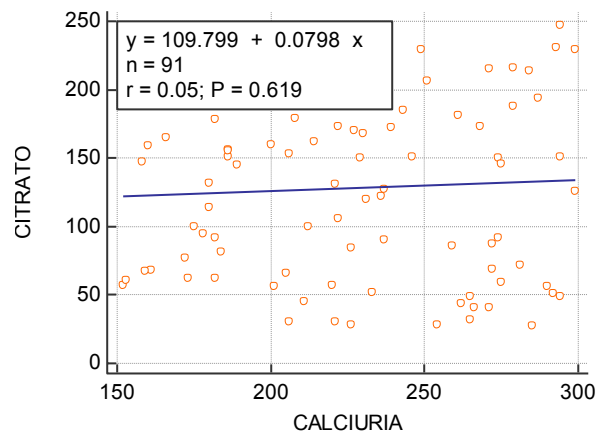
Característica	Frecuencia (n=91)
Edad (años)	74.8 ± 6.1
Sexo	
Masculino	29 (31.8%)
Femenino	62 (68.1%)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus tipo 2	6 (6.5%)
Monorreno	27 (29.6%)
Hipertensión arterial sistémica	18 (19.7%)
IMC	25 (27.4%)
- <i>Peso normal</i>	35 (38.4%)
- <i>Sobrepeso</i>	31 (34%)
- <i>Obesidad</i>	
Hipocitraturia	30 (32.9%)
Hiper calciuria	85 (77.3%)

Figura 1: Asociación entre La concentración de Citrato y Calcio en Orina de 24 hs.



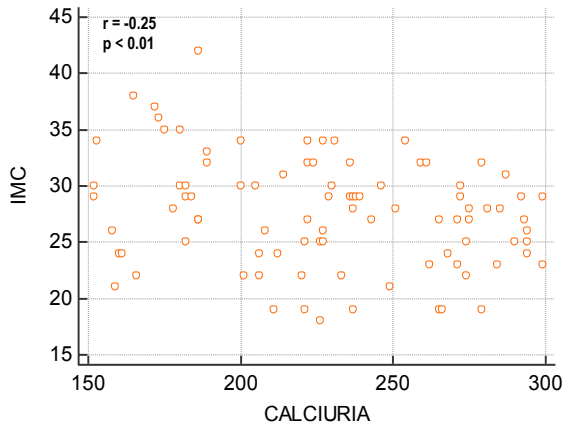
De acuerdo a lo expresado en la figura 1, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de calciuria e hipocitraturia.

Figura 2: Regresión Lineal entre la Calciuria y la Citraturia en pacientes con Litiasis Renal.



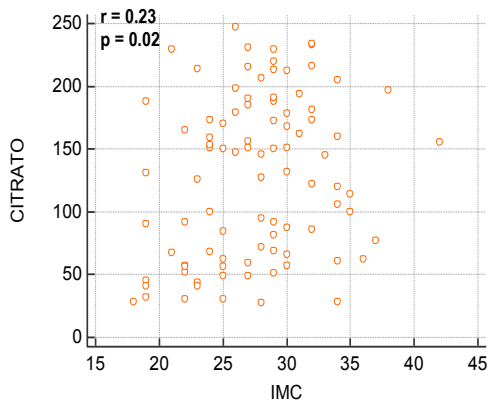
En la figura 2 se establece la asociación entre calciuria y citraturia en pacientes con litiasis renal. La cual fue del 5% con una $p > 0.05$.

Figura 3: Asociación entre IMC y Calciuria en pacientes con Litiasis Renal.



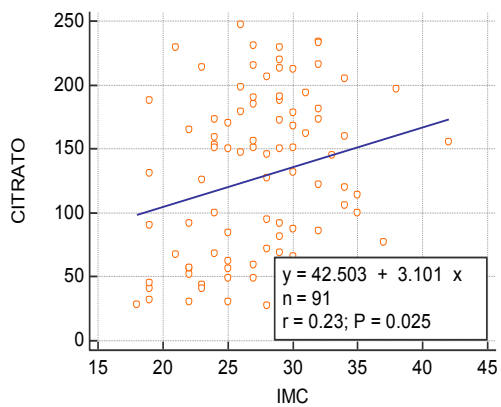
En la figura 3 el 25% de los pacientes que tenían mayor IMC también presentaron niveles más altos de calciuria ($p < 0.01$)

Figura 4: Asociación de Citratos Urinarios con IMC en pacientes con Litiasis Renal



En la figura 4 se muestra que un 23% de los pacientes presentó niveles más bajos de citratos urinarios ($p = 0.02$).

Figura 5: Regresión lineal entre IMC y Citratos en Orina de 24 Hs en Pacientes con Litiasis Renal



En la figura 5, mediante un análisis de regresión lineal demuestra que a mayor índice de masa corporal mayor citraturia. ($p=0.025$).

Figura 6: Regresión Múltiple de la Variables Independientes que impactan en el Citrato Urinario.

Independent variables	Coefficient	Std. Error	r_{partial}	t	P
(Constant)	-7.9617				
CALCIURIA	0.1955	0.1691	0.1244	1.156	0.2509
CR	1.4415	12.8223	0.01219	0.112	0.9108
EDAD	-0.1918	0.5914	-0.03515	-0.324	0.7465
IMC	3.7135	1.5117	0.2575	2.456	0.0161
TFG	-0.04806	0.3807	-0.01369	-0.126	0.8998

En la figura 6 se realizó un análisis de regresión múltiple en el que se encontró que el IMC se relaciona como factor para nefrolitiasis y es estadísticamente significativo.

IX. DISCUSIÓN

La litiasis renal es una patología con alta prevalencia, que afecta a uno de cada 11 individuos, y está asociada con múltiples complicaciones que incluyen: La hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica (50). En el presente estudio un 29.6% de los pacientes eran monorrenos, a consecuencia de complicaciones derivadas de la litiasis renal, lo que los convierte en enfermos renales crónicos, aunado a esto con factores de riesgo para enfermedad renal crónica como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en un 19.7 y 6.5% respectivamente (51), lo que podría contribuir a empeoramiento de la función renal de manera aún mas precoz y en consecuencia requerimiento de terapia de reemplazo renal, situación que actualmente representa un grave problema de salud pública por el alto costo del tratamiento y la incapacidad para continuar con vida laboral activa en la mayoría de los casos (52).

En un estudio realizado por Taylor y cols. (53) la obesidad se asoció con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, dichos trastornos metabólicos pueden desencadenar formación de litos de oxalato de calcio. Se ha descrito que la resistencia a la insulina se ha asociado a defectos en la producción de amonio renal, además de que el pH urinario tiene una relación inversamente proporcional al índice de masa corporal, un defecto en la excreción renal de ácido puede propiciar hipocitraturia, un importante factor de riesgo para nefrolitiasis. La hiperinsulinemia puede contribuir al desarrollo de litos de calcio al incrementar la excreción urinaria de calcio, un índice de masa corporal mayor puede aumentar la excreción de ácido úrico y oxalato, factores predisponentes en litos de oxalato de

calcio. En el presente trabajo se encontró una relación entre el índice de masa corporal y la nefrolitiasis; pacientes con sobrepeso y obesidad se asociaron niveles menores de citratos urinarios en un 23% de los pacientes, mientras que mayores niveles de calciuria (25%) se encontraron en los pacientes.

En estudios previos (54) está claramente documentada la relación entre hipercalciuria e hipocitraturia. Hasta ahora, el mayor registro de información en cuanto a riesgo de nefrolitiasis por hipercalciuria es el que se describió en las cohortes de enfermeras y médicos, estudio longitudinal realizado por Curhan, (55) en cada cohorte algunas personas formaban litos quienes tenían mayor hipercalciuria e hipocitraturia, mientras que los pacientes que no presentaban, tenían menor incidencia de nefrolitiasis.

Se obtuvieron muestras de orina de 24 horas y se midió el nivel de calcio urinario y el riesgo de formar litos, a medida que aumentaba la calciuria, mayor era el riesgo relativo de presentar litiasis renal. En nuestro estudio no hubo significancia estadística entre niveles de calciuria y nefrolitiasis, probablemente debido al tamaño de muestra de nuestra población ya que el estudio de Curhan incluyó más de 250,000 pacientes y se trató de un estudio longitudinal, situación que confiere poder y significancia estadística.

De acuerdo al estudio de "Obesidad, ganancia de peso y el riesgo de nefrolitiasis" (56) se confirmó que el índice de masa corporal es un factor independiente asociado con el desarrollo de cálculos renales, ya que la masa magra está relacionada con el porcentaje de grasa corporal y puede que juegue un rol importante en la formación de litos. La asociación entre ganancia de peso en la

adultez temprana y el riesgo de formación de litos sugieren que el tejido adiposo representa una relación entre la masa corporal y nefrolitiasis.

En la Tesis de Suárez Martínez se detectaron 91 pacientes con litiasis renal e hipocitraturia, de los cuáles 68% fueron mujeres y 32% hombres, con una prevalencia de 17.4% de hipocitraturia y un 73% de pacientes con hipercalcemia que corresponde con la literatura internacional, en este estudio se observó un incremento del 3.6% (57) respecto al estudio realizado por Reyes Marín, en el que se analizó a 35 pacientes con litiasis renal con el objeto de conocer la alteración metabólica y se dividieron en 4 grupos: Hipercalcemia absorbiva, trastorno mixto: hipercalcemia e hiperuricosuria, hipocitraturia y fuga renal de calcio. En dicho estudio la mayor morbilidad médica y quirúrgica fue en los grupos de hipercalcemia absorbiva y trastorno mixto, con formación promedio de 3 a 4 piedras en 3 años y 3 a 4 procedimientos quirúrgicos y hospitalización. ($P < 0.05$). El grupo de hipocitraturia y fuga renal de calcio representó menor número de piedras formadas, así como de eventos quirúrgicos y hospitalización, lo cual está acorde con lo reportado en la literatura y el porcentaje de pacientes que presentaron hipercalcemia fue de 57%, hipercalcemia con hiperuricosuria de un 23% e hipocitraturia de 14% (58). En el presente trabajo se encontró una prevalencia del 21% de pacientes con hipocitraturia y el 77.3% con hipercalcemia lo que podría suponer detecciones de nuevos casos por el uso de tamizaje metabólico.

Las hipercalcemias han sido las alteraciones más frecuentemente encontradas, tienen un curso clínico favorable, sin embargo con una elevada recurrencia, y en caso de no tratarse con elevada morbilidad quirúrgica. Los trastornos mixtos: combinación de hipercalcemia e hiperuricosuria y/o hipocitraturia, son los que

generan más morbilidad médica y quirúrgica: hospitalizaciones, ausentismo laboral, cirugías, por lo que además del diagnóstico temprano y oportuno debe de tratarse inmediatamente. La hipocitraturia como entidad aislada es poco frecuente y en la mayoría de veces esta asociada a hipercalciuria, la fuga renal de calcio, es también una entidad poco usual y más bien rara, sin embargo, esta descrita en muchas series. Las alteraciones del ácido úrico: hiperuricemia e hiperuricosuria, son relativamente frecuentes y generan litos coraliformes con elevada morbilidad médica y quirúrgica. Finalmente el hiperparatiroidismo es causa de litiasis renal en el 4% (59).

La enfermedad litiásica constituye un problema de salud que conlleva un importante impacto socioeconómico y laboral (elevado número de consultas médicas, ingresos hospitalarios, costes en asistencia sanitaria y fármacos, absentismo laboral, etc.) Es una patología con alta tasa de recurrencias y relacionada en la mayoría de los pacientes con alteraciones metabólicas. El seguimiento en consulta y el tratamiento conservador en pacientes con enfermedad litiásica recurrente esta justificado, no solo por la mejoría a de la enfermedad sino porque, como ya demostró en estudios previos, el tratamiento conservador para evitar las recurrencias de litiasis es coste efectivo ya que desciende el número de ingresos y de procedimientos urológicos (60).

X. CONCLUSIONES.

1. El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la asociación de hipercalciuria e hipocitraturia en pacientes con litiasis renal, aunque no se encontró la relación directamente proporcional esperada, los hallazgos de este trabajo nos muestran los riesgos de nefrolitiasis.
2. Un 32.2% de los pacientes del presente estudio presentaron hipocitraturia y el 77.3% de ellos con hipercalciuria .
3. La prevalencia encontrada de litiasis en nuestros pacientes fue del 21%, el cual se incrementó en el último año, puesto que los resultados arrojados por Reyes Marín y Suárez Martínez fueron de un 14% y 17.4% respectivamente
4. Se demostró además la asociación entre obesidad y litiasis renal ya que el 34% de los pacientes eran obesos.
5. No hay tratamientos nuevos pero medidas tan simples como la restricción de sodio y de proteínas animales, aunado a una buena hidratación son altamente provechosos, en el manejo de las diversas formas de nefrolitiasis. Aún cuando contamos con algunos medicamentos nuevos, con los que ya teníamos, si son bien empleados son muy exitosos en un porcentaje elevado de los casos.

XI. RECURSOS

- ✓ Hojas diarias de consulta externa de nefrología: clínica de litiasis renal
- ✓ Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de litiasis renal
- ✓ No se recibió recurso económico externo, ya que lo necesario para esta investigación está disponible en el hospital

XII. ASPECTOS ÉTICOS

Ya que se trató de un estudio descriptivo, epidemiológico y teniendo en cuenta que no se llevó ningún procedimiento experimental se considera sin riesgo clasificado.

XIII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Ninguno

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Perdomo HE, Benavidez Solarte P, Posada España. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. *Urol Colomb.* 2016;25(2):109-117
2. Vega M, Gonzalez M, Abreu I. Características clínico- epidemiológicas de la litiasis renal comunidad manzanillo 2006-2007. *Rev Habanera.* 2009;8:52-64.
3. Hampton T. Kidney Stones. *JAMA. American Medical Association;*. 2008 Apr 2;299(13):1533.
4. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management *Kidney Int.* 2005;68:1808-14.
5. Cutrell B, Reilly RF. Miscellaneous stone types. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9:229-240
6. Godfarb DS. Potencial farmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;62093-2097
7. Kambeck AE, Lieske Jc. Infection-related kidney stones. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9:218-228
8. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 9:917-924, 1998
9. Pak Ch, Kidney stones: pathogenesis, diagnosis and therapy. In Avioli and Krane. *Metabolic bone disease and clinically related disorders,* Philadelphia: Saunders. pp 823-849. 2000

10. Reyes Marín A. Diagnóstico metabólico de las alteraciones en nefrolitiasis. Análisis clínico de 35 casos de nefrolitiasis en el servicio de nefrología del Hospital Juárez de México. *Nefrología Mexicana* 2006; 27:10-16
11. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (12): 2878-2886.
12. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996; 155(3): 839-843
13. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, Lakin C. Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. *J Urol*. 2007; 177 (3): 983-987; discussion 987.
14. Di silverio F, galluci m, Alpi G; Staghron Calculi of the Kidney: Classification and therapy. *Br J urol* 1990;65:449-452
15. Peña JC, Sáenz S. *Manejo farmacológico de la nefrolitiasis. NEFROME-CUM*. Editores: Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Cap. 9. Barcelona, España: Publicaciones Permanyer; 2009. pp. 105-116.
16. Estrada-jasso D, Martínez-torres J, Rivera LC. Litiasis urinaria en la atención primaria. *Rev Fac Med UNAM*. 2005;48:5-7.
17. Park C, Ha Y-S, Kim Y-J, Yun S-J, Lee S-C, Kim W-J. Comparison of metabolic risk factors in urolithiasis patients according to family history. *Korean J Urol*. 2010;51:50.
18. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int*. 2013;2013:292953.
19. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int*. 2013;2013:292953.

20. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am.* 2013;40(1):1-12.
21. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Contrasting histopathology and crystal deposits in kidneys of idiopathic stone formers who produce hydroxy apatite, brushite, or calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken).* 2014;297(4):731-748.
22. A. Sanchez, D. Sarano, E. del Valle. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico *Actual Osteol.* 2011; 7:195-234
23. T. Hampton. Kidney Stones *JAMA.* American Medical Association (2008 Apr 2), pp. 1533 <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2016.014> Medline
24. K.P. Aggarwal, S. Narula, M. Kakkar, C. Tandon Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators *Biomed Res Int,* 2013; 1-21
25. L. Borghi, T. Schianchi, T. Meschi, A. Guerra, F. Allegri, U. Maggiore Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria *N Engl J Med.,* 346 2002; 77-84 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010369> Medline
26. Coe F, Parks J, Asplin J. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1142-52.
27. Pinduli I, Spivacow FR, Vidal S, et al. Prevalence of urolithiasis in the City of Buenos Aires, Argentina, 1998. In: Abstracts, XVth International Congress of Nephrology XIth Latinamerican Congress of Nephrology. Buenos Aires, 1999, p. 279.
28. Robertson W, Peacock M, Hoddgkinson A. Dietary Changes and incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J Chronic Dis* 1979 32(6):469-476.
29. Pyrah L. Epidemiology of urolithiasis. *Renal Calculus.* New York Springer-Verlag. 1979.

30. Li WM, Chou YH, Li CC, et al. Local factors compared with systemic factors in the formation of bladder uric acid stones. *Urol Int* 2009; 82(1):48-52.
31. Sakhaee K, Adams-Huets B, Moe O, Pak C. Pathophysiologic basic for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 62:971-979.
32. 10. G.C. Curhan,W.C. Willett,E.L. Knight,M.J. Stampfer Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II *Arch Intern Med.*, 164 2004; 885-891
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.8.885> Medline
33. 11. E.N. Taylor Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up *J Am Soc Nephrol.*, 15 2004; 3225-3232 <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20> Medline
34. 12. M.M. Agarwal,S.K. Singh,R. Mavuduru,A.K. Mandal Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: An appraisal of strength, controversies and lacunae of current literatura *Indian J Urol.*, 2011;27: 310-319 <http://dx.doi.org/10.4103/0970-1591.85423> Medline
35. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: Evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013;189:803-11.
36. Arregui BL. Hiperuricemia: importancia clínica. *Revista Aula de la Farmacia.* 2009;40-8.
37. Pais VM, Payton AL, LaGrange CA. Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:43-52.
38. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res.* 2004;12:106-113.
39. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:499-502.
40. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int.* 2001; 59:2290-2298.
41. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CY. Etiological role of estrogen status

- in renal stone formation. *J Urol*. 2002;168:1923-1927.
42. Rocco F, Mandressi A. : Surgical Classification of renal calculi. *Eur Urol* 1984;10:121
 43. Ossandón Salas E, Storme Cabrera O, Ledesma R, Marchant González F, Palma Ceppi C, Recabal Guiraldes P. Resultados del estudio metabólico en 54 pacientes con urolitiasis de alto riesgo de recurrencia. *Ac Urol Españolas* 2009; 33(4):429-432.
 44. Preminger G. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol* 1989; 141: 760.
 45. Segura JW, Preminger GM; nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of Staghorn Calculi. *J urol* 1994;151: 1648-1651.
 46. F.R. Spivacow, A.L. Negri, A. Polonsky, E.E. Del Valle Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate *Urology*. 2010;76:1346-1349 <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.02.029> Medline
 47. H.A. Fink, J.W. Akornor, P.S. Garimella, R. MacDonald, A. Cutting, I.R. Rutks
 48. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials *Eur Urol* 2009;56: 72-80 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031> Medline
 49. C.Y.C. Pak, K. Sakhaee, C. Crowther, L. Brinkley Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis *Ann Intern Med*. 1980;93 36-39 Medline
 50. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, et al. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int*. 1994;46:893-9.
 51. Worcester E, Coe F. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010;363:954-63.
 52. Indridason OS, Birgisson S, Edvardsson VO, et al. Epidemiology of kidney

- stones in Iceland: A population-based study. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:215-20.
53. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005;293:455-62.
54. Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int*. 2004;72(Suppl 1):1-5.
55. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1645-1652.
56. Taylor EN. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3225-32.
57. Suárez Martínez F. Prevalencia de hipocitraturia en pacientes con litiasis renal en el servicio de nefrología del Hospital Juárez de México. 2017.
58. Reyes Marín F. Diagnóstico metabólico de las alteraciones en nefrolitiasis. Análisis clínico de 35 casos de nefrolitiasis en el servicio de nefrología del Hospital Juárez de México. *Nefrología Mexicana Volumen 27, Núm. 1*, 2006.
59. Arzoz-Fabregas M, Ibarz-Servio L, Edo-Izquierdo S, Doladé- Botías M, Fernandez-Castro J, Roca-Antonio J. Chronic stress and calcium oxalate stone disease: Is it a potential recurrence risk factor? *Urolithiasis*. 2013;41:119-27.
60. Hess B. Drug-induced urolithiasis. *Curr Opin Urol*. 1998; 8:331-4.

XV. ANEXOS

15.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
APROBACIÓN POR COMITÉ ÉTICA							
INICIO Y APLICACIÓN DEL PROTOCOLO							
RECOLECCIÓN DE DATOS							
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS							
ESTRUCTURACIÓN DE RESULTADOS							

15.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS "COEXISTENCIA DE HIPERCALCIURIA E HIPOCITRATURIA EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL"

Número de expediente:

Edad: _____

Género: _____

Ocupación: _____

Estado de procedencia: _____

Comorbilidades: Sí _____ ¿Cuáles? _____ No _____

Tipo litiasis: Oxalato de calcio _____ Fosfato de calcio _____ Mixta _____

Creatinina sérica: _____ Calciuria: _____ Hipocitraturia: _____

IMC: _____

Obesidad: Sí _____ No _____

Sedentarismo: Sí _____ No _____

Dieta: Adecuada _____ No adecuada _____