

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA “

TESIS

“PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL DE NOVO Y RECURRENTE”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ZELTZIN OLIVIA GUERRERO MANCINAS

ASESORES:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

CIUDAD DE MÉXICO, 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET “

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Jefa de Departamento de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Asesor de Tesis

Jefa de Departamento de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Zeltzin Olivia Guerrero Mancinas

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

NÚMERO DE REGISTRO: R-2020-3501-067

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Título: Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con litiasis renal de novo y recurrente.

Material y Métodos: Cohorte retrospectiva empleando registros clínicos de pacientes atendidos en la Unidad metabólica en el periodo de julio del 2013 a mayo del 2018, que contaron con diagnóstico ultrasonográfico de litiasis renal y estudios de laboratorio metabólico completo. Se registraron las comorbilidades presentes, así como la presencia de síndrome metabólico de acuerdo a criterios de ATP III. Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas.

Resultados: Se analizaron 49 pacientes en total; mujeres (67.3%, n=33) y hombres (32.65%, n=16); la edad promedio fue de 46 ± 14.3 años. El 55.1% (n=27) de casos de litiasis fueron *de novo*, el restante 44.9% se trató de litiasis recurrentes. La media de IMC fue de 28.5 ± 5 kg/m², el 42.9% (n=21) tenía sobrepeso, el 32.7% (n=16) obesidad y el restante 24.5% (n=12) peso normal. El 22.4% de los casos (n=11) no presentó ninguna comorbilidad, en el resto la comorbilidad más frecuente fue dislipemia (24.5%, n=12), seguida de síndrome metabólico (12.2%, n=6), la mayoría de casos de síndrome metabólico se presentaron en los casos de litiasis recurrente (22%, p=0.043).

Conclusiones: La prevalencia del síndrome metabólico observado fue bajo respecto a publicaciones similares, destacando aún más el hecho que todos correspondieron a litiasis de recurrencia, serán necesarios estudios de mayor alcance para esclarecer esta situación.

Palabras clave: Síndrome Metabólico; Nefrolitiasis; Comorbilidad

ABSTRACT

Title: Prevalence of metabolic syndrome in patients with de novo and recurrent kidney stones

Material and methods: Retrospective cohort using clinical records of patients in the Metabolic Unit in the period from July 2013 to May 2018, who had a ultrasonographic diagnosis of nephrolithiasis and complete metabolic study protocol for kidney stones. They registered the comorbidities associated, as well as the presence of metabolic syndrome in accordance to diagnostic criteria of ATP III (obesity, diabetes, systemic hypertension and dyslipidemia. Descriptive statistic with determination of proportions was performed to evaluate qualitative variables, measures of central tendency as well for quantitative variables.

Results: A total of 49 patients were analyzed, women (67.3%, n=33), and men (32.65%, n=16); the average age was 46 ± 14.3 years. The 55.1% (n=27) of lithiasis cases were de novo, and the remaining 44.9% were recurrent lithiasis. The mean BMI was 28.5 ± 5 kg/m², 42.9% (n=21) of the patients were overweight, 32.7% (n=16) obese, and the remaining 24.5% (n=12) were normal weight. The 22.4% of the cases (n=11) did not present any comorbidity, in the rest the most frequent comorbidity was dyslipidemia (24.5%, n = 12), followed by metabolic syndrome (12.2%, n = 6), most cases of metabolic syndrome occurred inside recurrent lithiasis (22%, p = 0.043).

Conclusions: The prevalence of metabolic syndrome observed was low with respect to similar publications, highlighting the fact that all corresponded to recurrent lithiasis. More studies with greater reach will be necessary to clarify this situation.

Key words: Metabolic Syndrome; Nephrolithiasis; Comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal y el síndrome metabólico son una pandemia mundial con importante repercusión en los sistemas de salud. La incidencia de ambas alteraciones es alta en México.¹

El síndrome metabólico (SM), es una alteración relacionada con: resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión arterial y dislipidemia, estas terminan repercutiendo en múltiples sistemas (hígado, páncreas, corazón y músculo liso), entre ellos el riñón y el tracto urinario. Sus criterios diagnósticos varían de acuerdo al grupo de estudio que los haya realizado: Organización Mundial de la Salud (OMS), The Third Report Education Program (NCEP-ATP III), o la International Diabetes Federation (IDF), entre otros. En los criterios realizados por la OMS se incluyen intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 y/o resistencia a la insulina junto con la presencia de 2 o más de los siguientes: índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² y/o perímetro de cintura, (definido por el índice cintura-cadera) mayor a 0.90 cms en varones o mayor a 0.85 cm en mujeres; alteraciones de los niveles de triglicéridos o colesterol HDL (triglicéridos mayores a 150 mg/dl, HDL menor a 35 mg/dl en hombres o menor a 39 mg/dl en mujeres; alteraciones en la presión arterial sistólica o en la presión arterial diastólica (TAS mayor a 140 mmHg, TAD mayor a 90 mmHg),o microalbuminuria mayor o igual a 20 mcg/min y/o relación creatinina/albúmina mayor a 30 mg/g. Dentro de la definición de la NCEP-ATP III se incluyen la presencia de 3 o más de los siguientes: perímetro de cintura mayor a 102 cm en hombres o mayor a 88 cm en mujeres; alteración en los niveles de triglicéridos mayor a 150 mg/dl, así como en niveles de HDL menores a 40 mg/dl en hombres o menores a 50 mg/dl en mujeres; alteraciones en la presión sistólica y diastólica (TAS mayor a 130 mmHg o TAD mayor a 85 mmHg); y alteración de los niveles de glucosa en ayunas mayores a 110 mg/dl.^{1,2} Dadas las diferencias entre las distintas definiciones de SM, el cálculo de la prevalencia es complejo. La prevalencia de acuerdo a la definición NCEP-ATP III, se estima en 11.7% en hombres y 7.5% en mujeres. Las definiciones más modernas se asocian con mayores prevalencias, situándose entre el 20-26% para los hombres, y 13-

18% para las mujeres.^{2,3} La mayoría de los estudios se han basado en la definición de la NCEP-ATP III en 2001, por ser la definición más validada.² Benetos et al, demuestran que definiciones más modernas de SM resultan en una sobrestimación de la prevalencia del síndrome, sin que se refleje en una mayor mortalidad global ni específica por causa vascular.⁴

Dentro de la fisiopatología del SM y su efecto en la formación de litiasis renal (en la síntesis de la litiasis renal), se ha descrito que genera disfunción endotelial secundaria a la lipotoxicidad, esta se produce por la infiltración por ácidos grasos de células no adiposas, a su vez genera un estatus inflamatorio en el que se ven implicados el metabolismo celular renal, entre otros (hígado, páncreas, corazón y músculo liso). El riñón comienza a presentar lesiones tanto en glomérulo como en el túbulo, sobre todo en el proximal. La lesión renal, entonces se produce por exceso de ácidos grasos intracelulares, cuyo metabolismo termina generando especies reactivas de oxígeno intracelulares, las cuales producen daño de orgánulos celulares, alteración de los mecanismos de señal intracelular y apoptosis lipoinducida.^{1,2} Otros mecanismos descritos son la activación de lipasas en células renales en cultivos celulares expuestos a oxalatos, generando en estas mal función mitocondrial, concluyendo en fenómenos apoptóticos y muerte celular. Los desechos procedentes de las células dañadas pudieran eventualmente participar en fenómenos de nucleación del cálculo.⁵ A su vez, el SM genera disminución del pH urinario, lo que resulta en depósito de cristales de ácido úrico y formación de litos; esto es explicado por la mayor producción de ácidos grasos a nivel renal, generados por la resistencia insulínica que, por mecanismo competitivo con la glutamina, a nivel mitocondrial produce un defecto en la producción de amonio en el túbulo proximal.⁶ Además otro factor asociado a lipasas, es el aumento de la prostaglandina E2, producida a través de la vía COX2, producen elevaciones de la 1,25 (OH)₂ Vit D, lo que a su vez produce hipercalciuria.⁷ La fisiopatología de la litiasis urinaria incluyen los mecanismos previamente establecidos (hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia y alteraciones en el pH urinario, además de bajo volumen urinario) que provocan hipersaturación de la orina, formación de cristales y posteriormente cálculos.⁸

La prevalencia de litiasis se duplica en pacientes con cuatro componentes del síndrome metabólico.^{1,9} Muchos estudios señalan que los pacientes con síndrome metabólico tienen 1.8 veces más riesgo de recurrencia de litiasis, además de la formación de múltiples cálculos.^{1,9}

Varios estudios epidemiológicos demuestran una mayor incidencia de enfermedad litiásica en pacientes con SM, entre ellos el estudio NHANES III, con la participación de 18,825 pacientes en Estados Unidos, el de Rendina et al., con 2132 pacientes en el sur de Italia, o el de Jeong en Corea, con 34,895 pacientes demuestran una mayor prevalencia de litiasis en pacientes con SM.^{10 11} Otros estudios como el de Chou, et al., demuestran la relación de la obesidad con una mayor prevalencia de litiasis por oxalato cálcico y ácido úrico.¹¹ En el estudio de Shadman A. et al., se demostró en 250.000 pacientes con seguimiento de 46 años un riesgo relativo de 1.44 en la incidencia de litiasis renal en hombres obesos contra no obesos ($p=0.002$).¹²

En un estudio efectuado en pacientes con litiasis renal, atendidos en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, realizado entre marzo y diciembre del 2016, se demostró que la prevalencia del síndrome metabólico fue del 70%, que la obesidad y el sobrepeso fueron tres veces más frecuentes en mujeres que en hombres y que la incidencia de litiasis también resulto ligeramente ser mayor en mujeres hasta en un 52%.¹

Como antecedente a este trabajo, se encuentra la tesis realizada en el Centro Médico Nacional La Raza, por el Dr. Valle HE, et al, con pacientes de la unidad metabólica captados del 2013 al 2018, donde se obtuvo la prevalencia de desórdenes del metabolismo asociados a litiasis renal de novo y recurrente. Se incluyeron pacientes mayores de 17 años que cumplieran con estudio metabólico, se incluyeron un total de 49 pacientes. Los datos demográficos de relevancia que se encontraron fueron: edad promedio de 46.08 años; predominancia del género femenino sobre el masculino (67.3% vs 32.7% respectivamente); 55.1% de los pacientes correspondieron a un evento de novo, mientras que 44.9% presentaban recurrencia de la enfermedad; respecto a los trastornos del metabolismo del

calcio, ácido úrico, citratos y oxalatos, se encontró que la prevalencia de hipercalciuria fue de 32.7%, hiperuricosuria 22.4%, siendo la hipocitraturia el trastorno con mayor prevalencia al encontrarse en un 63.3% de los pacientes, la hiperoxaluria se reportó en sólo 40.8%. En este estudio se evaluó también la función renal de los pacientes con litiasis arrojando un deterioro leve de la función renal en 24.5%, deterioro moderado en 14.3%, y el resto 61.2% tenía una función renal normal. Además, se evaluó el tipo de dieta de los pacientes, se encontró que 85.7% presentaban dietas hiperproteicas y 65.3% dietas hipersódicas, además la ingesta hídrica que mostraron los pacientes se evaluó mediante la medición de volúmenes urinarios, mostrando que el 49% de los pacientes presentaron volúmenes urinarios disminuidos.

Dentro de los probables tratamientos que se podrían utilizar para disminuir la recurrencia de litiasis se encuentran la restricción alimentaria, así como el ejercicio, ya que mejoran la sensibilidad a la insulina.¹ Incrementar la ingesta de líquidos siempre es apropiado, deben prescribirse alrededor de 3 litros al día, evitando los refrescos, el café y el alcohol.¹³ De acuerdo a la Asociación Americana de Urología estos pacientes son candidatos a estudio metabólico, éste debe consistir en una o dos recolecciones de orina de 24 horas, cuando el paciente tenga una dieta normal.¹⁴ Estas recolecciones son especialmente útiles para aquellos pacientes con litos recurrentes, y en aquellos que a pesar de la dieta y la alta ingesta de líquidos continúan formando litos.

La unidad metabólica fue fundada el 1 de marzo de 1963, en el Hospital General del Centro Médico Nacional, primera de su tipo en el país, fue fundada por el Dr. Francisco Gómez Mont; en 1967 fallece el Dr. Gómez Mont y a partir de ese momento el departamento de unidad metabólica se une al de Endocrinología. En 1976 vuelve a ser un servicio independiente en este hospital. En este lugar se atienden pacientes con trastornos del metabolismo del calcio en los que se incluyen hipoparatiroidismo, así como se imparten dietas especializadas para pacientes con litiasis renal, diabetes, nefrópatas, cardiópatas, así como pacientes con trastornos del metabolismo del calcio. A nivel nacional solo existen dos

servicios de unidad metabólica a nivel IMSS en el CMN La Raza, así como en el Hospital de Especialidades de Jalisco, donde se brinda atención a derechohabientes de otros estados como Sonora, Baja California, Durango, Colima, Michoacán y Chihuahua.¹⁵ La litiasis renal y el síndrome metabólico son una pandemia mundial con importante repercusión en los sistemas de salud. La prevalencia de ambas alteraciones es alta en México. El riesgo relativo generado por el síndrome metabólico para formación de litos es de alrededor de 1-50% de acuerdo a las diferentes series. Es importante, por los gastos producidos por ambos trastornos, tanto en medio intra como extrahospitalario, por lo que se han intentado exponer tanto la relación entre ambos, como los factores de riesgo que los generan. De este argumento parte la importancia de realizar un estudio epidemiológico que responda estas interrogantes. En este trabajo se intentan dilucidar estas preguntas, y ser la base para futuros estudios que se dirijan a otras directrices acerca de esta clase de pacientes. La litiasis renal representa la tercera patología urológica más frecuente, tras las infecciones y la patología prostática. La prevalencia alrededor del mundo es variable, siendo del 5.08% en la población española, contra el 10% del resto de Europa, y en la población estadounidense del 8.8%.^{16,17} Sigue siendo una patología mayormente asociada al género masculino, sin embargo como ya lo hemos comentado previamente, en población mexicana se ha asociado más al género femenino. Este riesgo se ha igualado en ambos géneros debido a los cambios de estilo de vida y al aumento en el porcentaje de población obesa. La prevalencia se ha considerado como intermedia para pacientes de raza hispana.¹⁶ Las recurrencias a los 10 años pueden llegar a ser hasta del 53%, y del 60 al 80% para el resto de la vida, y se ha relacionado sobre todo a factores de riesgo,¹⁴ entre los que se encuentran: factores extrínsecos (como factores dietéticos, dietas ricas en sal, dietas pobres en calcio, medicamentos, entre otros), y factores intrínsecos como la obesidad, presencia de diabetes, hipertensión arterial o resistencia a la insulina.^{1-3,18,19} De acuerdo a esta información se plantea realizar un estudio de prevalencia en el que se establezca cuantos pacientes con litiasis

renal cursan con síndrome metabólico, y otros factores de riesgo que asocian a la formación de litos en pacientes con obesidad. Por lo que el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con litiasis renal de novo y recurrente, en pacientes de la unidad metabólica del Centro Médico Nacional La Raza en el período comprendido entre julio del 2013 a mayo del 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, el cual incluyó a 49 pacientes que cumplieron con el diagnóstico ultrasonográfico de litiasis renal; se incluyeron pacientes con episodios de novo y recurrentes. Estos pacientes fueron derechohabientes recurrentes de la Unidad metabólica del Centro Médico Nacional “La Raza” Dr. Antonio Fraga Mouret, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México. El periodo de realización del estudio fue de julio del 2013 a mayo del 2018. Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social delegación 2 norte, que cumplieran con diagnóstico de litiasis renal de novo o recurrente realizado mediante estudio ultrasonográfico y que contaran con estudio metabólico completo (niveles de ácido úrico, calcio, fosforo, citratos y oxalatos urinarios, PTH), así como que contaran con expediente clínico en físico o electrónico completo. Se excluyeron aquellos pacientes que no fueran derechohabientes, o que no contaran con expedientes físicos o electrónicos completos o estudio metabólico completo. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia o intencional. Se realizó entonces la selección de pacientes de acuerdo a los criterios antes establecidos. Los investigadores consultaron los registros médicos (físicos y electrónicos) de los pacientes atendidos en la Unidad metabólica y que tuvieran registrado el diagnóstico de litiasis renal, aplicándose los criterios de selección hasta completar el número de casos requerido. Se recabaron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, para determinar la prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a criterios de ATP III (se incluyen la presencia de 3 o más de los siguientes: perímetro de cintura mayor a 102 cm en hombres o mayor a 88 cm en mujeres; alteración en los niveles de triglicéridos mayor a 150 mg/dl, así como en niveles de HDL menores a 40 mg/dl en hombres o menores a 50 mg/dl en mujeres; alteraciones en la presión sistólica y diastólica (TAS mayor a 130 mmHg o TAD mayor a 85 mmHg); y alteración de los niveles de glucosa en ayunas mayores a 110 mg/dl, o haber recibido tratamiento para diabetes mellitus, hipertensión arterial

sistólica o dislipidemia. Entonces las variables establecidas independientes fueron edad, género, escolaridad, estado civil, diabetes, hipertensión arterial sistémica, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, índice de masa corporal, peso normal, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, sedentarismo, y variable dependiente fue la litiasis renal. Concluida la etapa de recolección de información, se procedió a ejecutar el análisis de la información, mostrado más adelante. Dentro del análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Cuando los datos cumplían una distribución normal y homogeneidad de varianzas se empleó la prueba T de student para la comparación de medias, en caso contrario se optaba por la prueba de U de Mann-Whitney. Para el contraste de hipótesis se empleó la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas poseían recuentos menores a los esperados; en ambos casos se calcularon los intervalos de confianza al 95%. El nivel de significación estadística mínimo a considerar en todas las pruebas fue de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron los registros médicos de un total de 49 pacientes, siendo mujeres (67.3%, n=33) y hombres (32.65%, n=16). El síndrome metabólico se presentó en (12.2%, n=6) del total de pacientes con litiasis renal, 3.7% de novo (n=1) y en 22% de los casos (n=5) de litiasis recurrente (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con litiasis renal de novo y recurrente. en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

Litiasis renal	Con síndrome metabólico	Sin síndrome metabólico.
De novo (n=27)	3.7% (n=1)	96.29% (n=26)
Recurrente (n=22)	22% (n=5)	78% (n=17)

La edad promedio fue de 46 ± 14.3 años con un rango entre los 18 y 71 años (Figura 1-A), la estratificación por grupo etario se ilustra en la Figura 1-B, ubicándose la mayor proporción de casos en el grupo de 50-59 años (n=15, 30.61%); al estratificar por sexo del paciente (Figura 1-C) se observa el predominio de casos de sexo femenino, pero la distribución no se alteró de forma significativa (chi cuadrada: $p=0.526$).

Estado nutricional

La media de IMC fue de 28.5 ± 5 kg/m², con un rango observado entre los 19.2 – 46.2 kg/m²; el 42.9% (n=21) de los pacientes se encontraban en sobrepeso, el 32.7% (n=16) con obesidad, y el restante 24.5% (n=12) tuvieron peso normal. Al discriminar el estado nutricional por sexo, es notable que una mayor proporción de casos de sexo femenino mantuvieron un peso normal vs el sexo masculino (33.3 vs 6.3%, $p=0.039$, Figura 3). La recurrencia o primer evento de litiasis renal no afectó la distribución de casos observados por estado nutricional ($p>0.05$), mientras que al estratificar por enfermedades concomitantes, el grupo sin

comorbilidades metabólicas presentó la mayor parte de casos con peso normal (75% vs 25%, $p=0.000$, Figura 4).

Figura 1. Edad de los pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

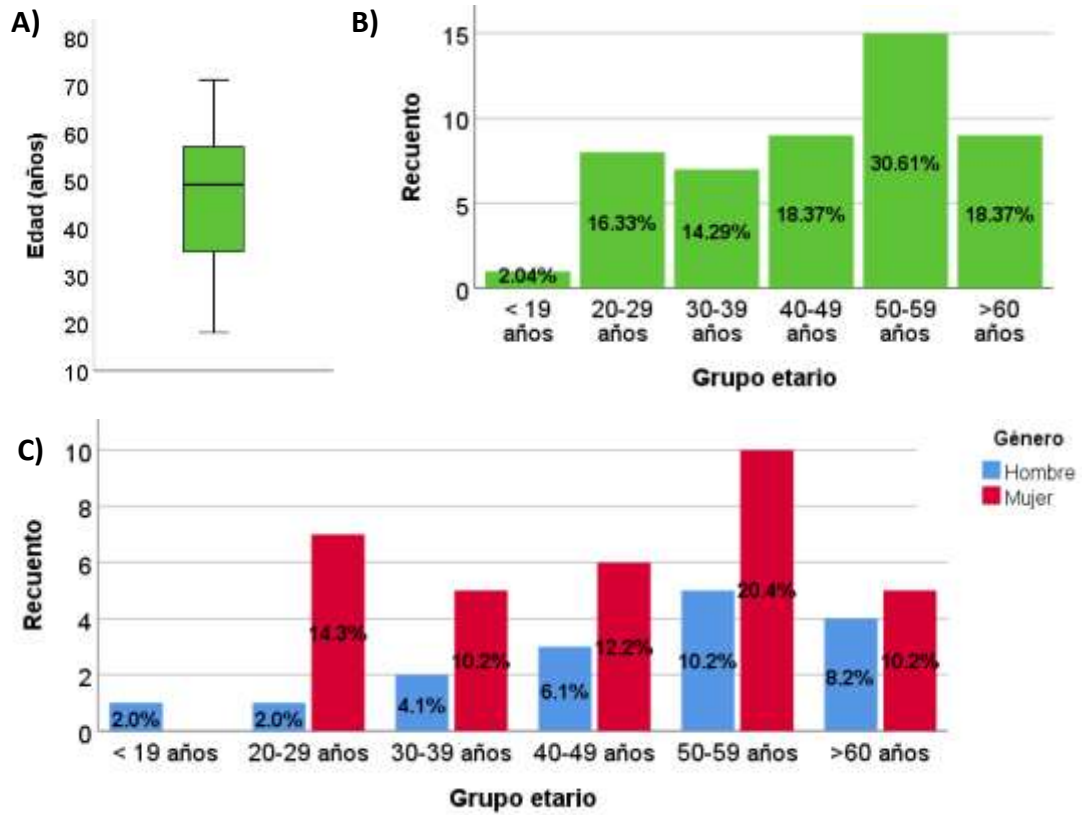


Figura 2. Frecuencias de IMC observadas en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

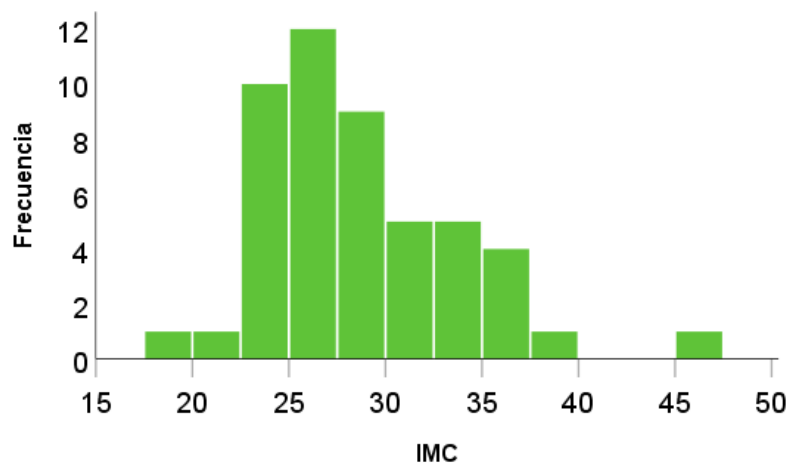


Figura 3. Proporciones observadas del estado nutricional entre hombres y mujeres en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

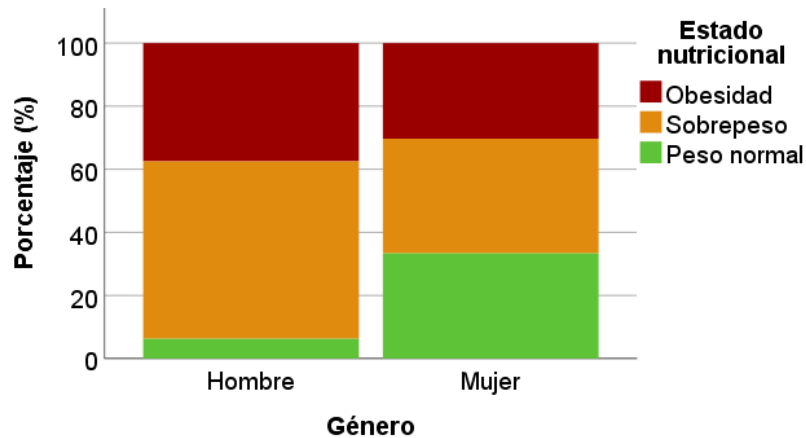
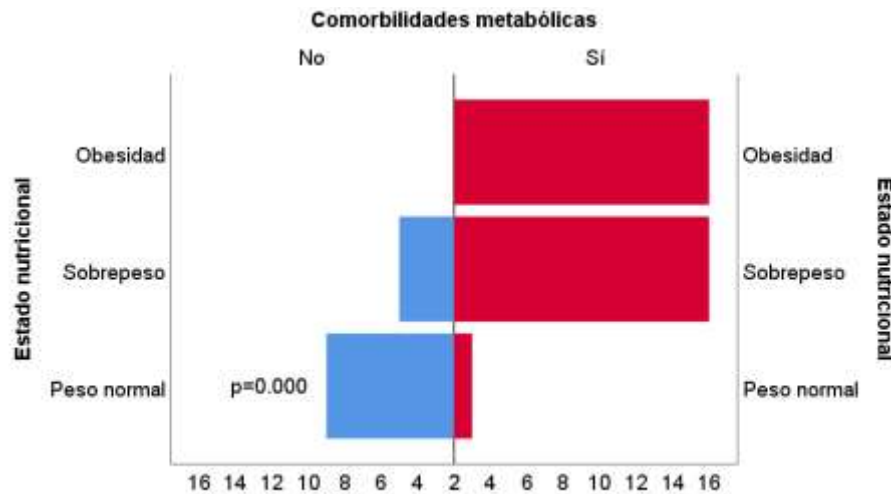


Figura 4. Frecuencias observadas del estado nutricional acorde a la presencia o ausencia de comorbilidades metabólicas en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018



El 83.7% (n=41) de los pacientes relataron una vida sedentaria, proporción ligera pero no significativamente mayor entre hombres (93.8% vs 78.8%, $p=0.184$).

Sobre el tipo de dietas, 32 pacientes (65.3%) tenían una dieta hipersódica, y 42 personas (85.7%) una dieta hiperproteica, estando esta última presente de forma importante en todos los masculinos revisados, en contraparte a solamente el 61.9% de todas las mujeres ($p=0.047$).

Comorbilidades

El 22.4% de los casos seleccionados (n=11) no presentó ninguna comorbilidad, en el resto de casos la comorbilidad más frecuente fue dislipemia aislada (24.5%, n=12), seguida de los casos que integraban síndrome metabólico (12.2%, n=6), y el resto de comorbilidades aisladas o asociadas en más de 1 por paciente ocurrieron en frecuencias menores al 10% (Figura 5). Destaca que el 6.1% (n=3) de casos presentaron comorbilidades ajenas a patologías metabólicas, por lo que al recodificar la variable de comorbilidades se tiene que solamente el 71.4% (n=35) presentó alguna comorbilidad metabólica, el restante porcentaje se conocía previamente sano o comorbilidades no metabólicas.

Figura 5. Frecuencia de las comorbilidades en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

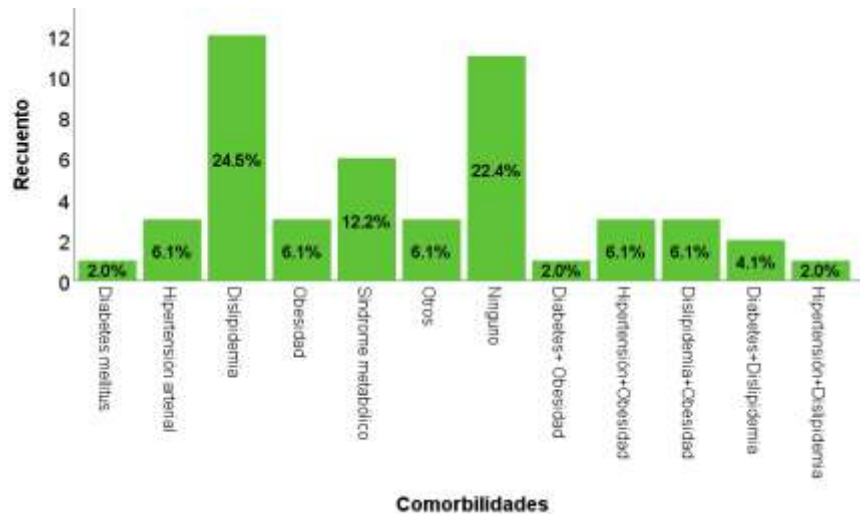
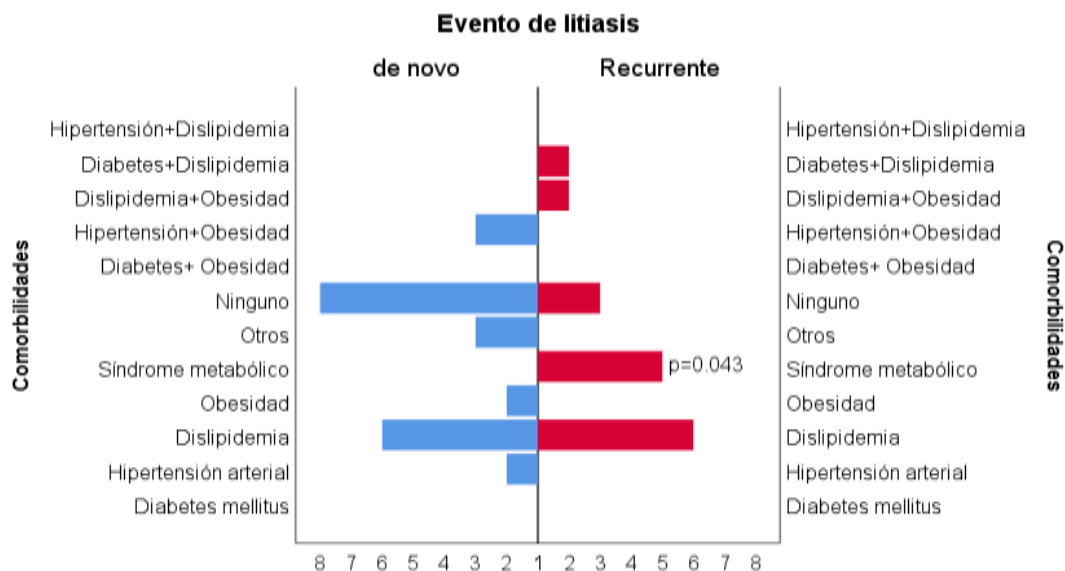


Figura 6. Frecuencia de las comorbilidades por tipo de recurrencia en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018



El análisis comparativo de las frecuencias de comorbilidad por tipo de recurrencia de la litiasis (Figura 6), ninguna tuvo una distribución particular, salvo el síndrome metabólico que de forma significativa se presentó únicamente en los casos de litiasis recurrente ($p=0.043$), es decir, estuvo presente en 22% de los casos ($n=5$) de litiasis recurrente.

Historial de patologías y función renal

El 55.1% ($n=27$) de casos de litiasis fueron *de novo*, y el restante 44.9% se trató de litiasis recurrentes.

Siete pacientes (14.3%) eran monorenales, 3 de género masculino y 4 femenino; destacando que fue más frecuente la incidencia de litiasis recurrentes dentro de estos casos (6 casos recurrentes vs 1 *de novo*, $p=0.019$). En el 49% del total de personas ($n=24$) se documentó un volumen urinario bajo.

En 38 personas (77.6%) se identificaron cambios morfológicos renales, esta frecuencia no se vio alterada por el género (Hombres: 14 vs Mujeres: 24, $p=0.263$) ni recurrencia de la litiasis ($n=19$ para ambas, $p=0.182$).

La media global de aclaramiento de creatinina fue de 90.6 ± 24.2 (prueba K-S: $p=0.112$), siendo significativamente menor en pacientes con litiasis recurrente ($p=0.030$); la presencia de comorbilidades metabólicas también disminuyó el aclaramiento, aunque de forma no significativa ($p=0.562$) (Tabla 2).

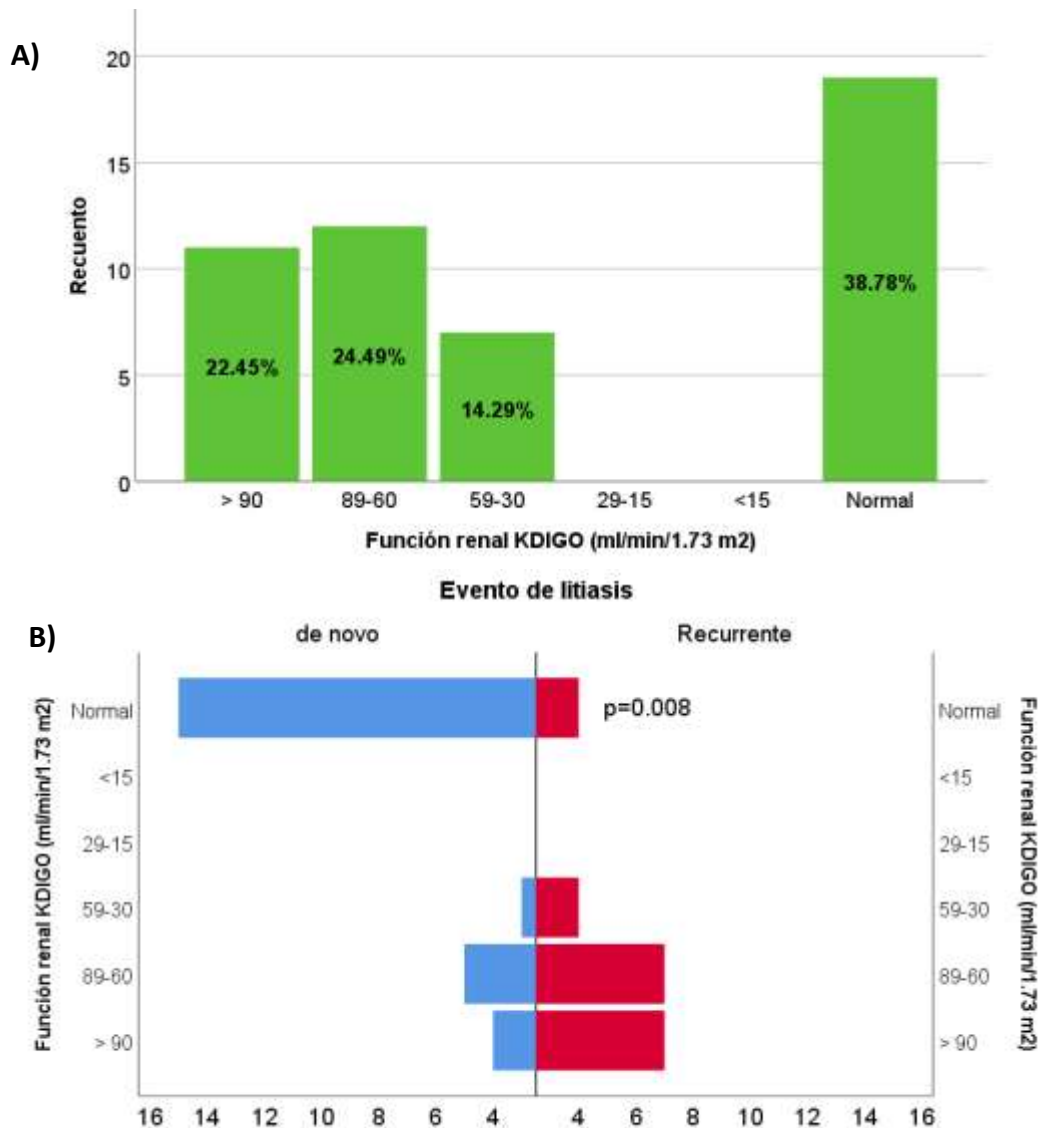
Tabla 2. Análisis comparativo del aclaramiento de creatinina por tipo de evento de litiasis y comorbilidades en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018

Variable	Litiasis de novo	Litiasis recurrente	Global	Valor de p
Aclaramiento de creatinina (CKD-EPI)	97.43 ± 25.9	82.39 ± 19.6	90.6 ± 24.2	0.030
	Comorbilidad metabólica	Sin comorbilidades		
	89.3 ± 23.4	93.9 ± 26.8		0.562

La función renal catalogada acorde a KDIGO (filtrado glomerular) fue normal en 38.78% de los pacientes ($n=19$), seguida por G2 (89-60) con 24.49%, G1 (>90) con 22.45% y por último G3 con 14.29% (Figura 7-A). La recurrencia de la litiasis renal afectó negativamente la función renal, ya que de forma notable los pacientes

con función renal se observaron más en el grupo de litiasis de novo (55.6% vs 18.2%, $p=0.008$) (7-B). Presentar alguna enfermedad metabólica no alteró la distribución de frecuencias de función renal ($p>0.05$).

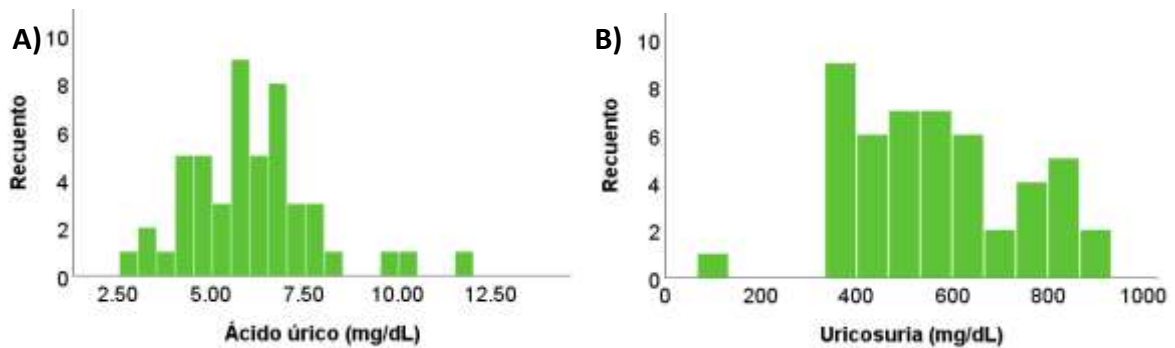
Figura 7. Frecuencia de las categorías de filtrado glomerular global (A) y estratificado por tipo de recurrencia (B) en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018



Hiperuricemia

Las mediciones séricas de ácido úrico mostraron distribución normal (prueba K-S: $p=0.200$) con una media de 6 ± 1.7 mg/dL, con valores límites observados entre los 2.8 a 11.6 mg/dL (Figura -A); teniendo que 26.5% ($n=13$) presentaron hiperuricemia. En el caso del ácido úrico cuantificado en orina, la media fue de 565.2 ± 179 mg/dL (rango: 82 – 913, Figura -B, prueba K-S: $p=0.200$), teniendo que el 22.4% ($n=11$) presentó niveles en el rango de la hiperuricosuria.

Figura 8. Frecuencia de los valores observados de ácido úrico sérico (A) y en orina (B) en pacientes con litiasis renal atendidos en la Unidad Metabólica IMSS, 2013-2018



DISCUSIÓN

En la población estudiada, el 71.4% de pacientes presentaba alguna enfermedad metabólica, sin embargo, únicamente el 12.2% integró apropiadamente el SM, contrario a la muy alta prevalencia del mismo en otra serie similar también efectuada en la Ciudad de México, en el Hospital General de México, por Martínez y cols., donde la prevalencia se reportó en 69.04%, con apenas 35 pacientes más que nuestro estudio, sin embargo, coincidimos en que hubo un claro predominio de pacientes de género femenino.¹ La incidencia de síndrome metabólico en pacientes con litiasis renal se reporta en 11.7-42%, según la población de estudio y grupos de edad.^{1,8,9} Liu y colaboradores, realizaron un estudio en Taiwán (el primero en correlacionar síndrome metabólico y litiasis renal en este país) en el que demostraron la asociación de síndrome metabólico y nefrolitiasis, revelando que en aquel grupo con síndrome metabólico se relacionó con aumento de OR de 73.6% de nefrolitiasis, comparado con el grupo sin síndrome metabólico (OR 1.736; IC 95% 1.447-2.084; $p < 0.001$). Además, encontraron que conforme el número de componentes del síndrome metabólico aumentó de uno a cinco, el OR también aumentó de 1.520 a 2.986 ($p < 0.001$).²⁰ En una cohorte italiana, en la que se estudiaron 2132 pacientes se demostró que el síndrome metabólico aumenta el doble la ocurrencia objetiva de litiasis renal, siendo los factores más importantes relacionados la hipertensión arterial sistémica y la obesidad.¹⁰ Kohjimoto y colaboradores, estudiaron en Japón a 11555 pacientes con litiasis renal, las proporciones de los pacientes litiasis renal recurrente o con múltiples litos fue de 57.7%, 61.7%, 65.2%, 69.3%, y 73.3% con 0, 1, 2, 3, y 4 componentes de síndrome metabólico, respectivamente ($p < 0.001$).²¹ Comparados a estos estudios donde los rangos metabólicos principales fueron la hipertensión y la obesidad, en el nuestro tuvo más relevancia la dislipidemia presente en el 24.5% de los pacientes, así como la obesidad.

A diferencia de otros estudios,²² en el nuestro la diabetes mellitus no tuvo protagonismo, al presentarse de manera aislada en sólo el 2% de los pacientes, sumada a obesidad en otro 2%, y a dislipidemia en 4.1%, además de aquellos

casos de síndrome metabólico; es importante mencionar este argumento porque la resistencia a la insulina ha sido considerado previamente el factor que más correlaciona al síndrome metabólico y la litiasis renal.^{22,23} La relación entre la resistencia a la insulina y la formación de litos de ácido úrico está bien definida, con la disminución de producción y transporte del amonio causado por la resistencia a la insulina que conlleva a un pH urinario menor, por lo que la solubilidad del ácido úrico cambia, lo que lleva a precipitación del mismo y con esto a formación de litos.^{24,25,26}

La obesidad es conocida por ser la manifestación más común del síndrome metabólico.²⁷ Muchos estudios han demostrado que la obesidad y la ganancia de peso correlacionan con un aumento en el incremento de litiasis renal y que a su vez tiene un predominio en el género femenino,²⁸ este argumento se ve reflejado en este estudio en el que las mujeres predominaron, así como la presencia de síndrome metabólico en 12.2% de los pacientes, y las combinaciones formadas por dislipidemia y obesidad 6.1%, hipertensión arterial sistémica y obesidad en 6.1%. Un aumento en la incidencia de litiasis de hasta el 75% se ha visto en pacientes que tienen sobrepeso u obesidad, de acuerdo a Cupisti y Antonelli y cols.^{29,30} Además Kohjimoto y cols, encontraron que aquellos pacientes con 4 problemas metabólicos tienen 1.8 veces más de presentar litiasis recurrente, así como litiasis múltiple en comparación con aquellas personas que no tienen ningún rasgo metabólico.³¹

Lee y colaboradores estudiaron el impacto del síndrome metabólico sobre la litiasis renal en 694 hombres mayores de 40 años, encontrando que la presencia del SM aumenta 1.83 veces el riesgo de padecer litiasis renal ($p = 0.01$, OR = 1.83, IC 95%: 1.1 4-2.93), pero lo realmente destacable de sus conclusiones es el señalamiento que hace para seguir investigando el tema, ya que los componentes que integran el SM parecen tener diferente impacto para la litiasis renal.³¹ En este aspecto aún deberá investigarse más sobre el tema, ya que hay posturas divididas e igual de válidas afirmando cuál de las patologías que integra el síndrome metabólico representa mayores riesgos directos para la litiasis renal. Abib A y

colegas en una revisión del 2019 dan una magistral explicación resumida de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes entre el síndrome metabólico y la litiasis renal, se pone en duda la conocida asociación de hipertensión arterial posterior a la presentación de litiasis renal, postulando que el orden de la asociación es más bien inverso, la presencia de hipertensión arterial está asociada al desarrollo de nefrolitiasis, aparentemente actuando a través de mecanismos no bien dilucidados, pero desde el punto de vista clínico, pueden ser detectados oportunamente al realizar mediciones de la rigidez arterial, ya que hay estudios que avalan la asociación entre una rigidez arterial anormal y la formación de nefrolitiasis.³² Por otra parte, la obesidad se ha descrito como la manifestación más común del síndrome metabólico²⁶ (en nuestras observaciones estuvo presente de forma aislada en solo 6.1% de casos, y apenas el 24.3% como comorbilidad concomitante, sin incluir aquellos que integraron SM) y por si sola es un factor predisponente para urolitiasis; el mecanismo fisiopatológico más aceptado hasta ahora es que el aumento del IMC acarrea cambios metabólicos que disminuyen la excreción de citrato en orina, reduciendo el pH urinario, y al mismo tiempo aumentando la excreción de ácido úrico, oxalato y fosfato.^{1, 33}

Dentro de la valoración integral metabólica, debe interrogarse intencionadamente el volumen urinario del paciente, un bajo volumen urinario se asocia a una mayor concentración de los compuestos que forman los distintos cristales; por tanto deberá vigilarse que el volumen urinario sea superior a los 2 litros al día, volúmenes diarios menores a 1.22 L elevan el riesgo de litiasis renal hasta en 1.73 veces más; relacionado a esto también debe interrogarse la exposición a temperaturas elevadas, que también predispone al efecto de concentración de orina;^{34,35} nosotros tuvimos una prevalencia de estos factores del 50% y un 2% respectivamente.

Respecto a la hiperuricemia y la hiperuricosuria, esta última se observó en 10–25% de los pacientes con litiasis y se asocia tanto a las de ácido úrico como a las de oxalato de calcio. La causa principal es la excesiva ingesta de purinas en la dieta, aunque también existen alteraciones metabólicas que llevan a una

sobreproducción de ácido úrico; nuestros datos concuerdan en la frecuencia observada, con el 22.4% de los pacientes positivos a esta alteración.³⁴

En 2018, la Asociación Europea de Urología emitió una guía para el manejo de pacientes con urolitiasis, e insta personalizar el abordaje de los pacientes acorde al nivel de riesgo para desarrollar litos, siendo la presencia de síndrome metabólico uno de los criterios para considerar a las personas dentro del grupo de alto riesgo; y a este tipo de pacientes es indispensable realizar una adecuada valoración metabólica para determinar las acciones preventivas y correctivas pertinentes.³⁶ Además de esta guía en 2020, se emitió un artículo de revisión por parte de la revista de la asociación médica estadounidense en la que se mencionan otros factores de riesgo de recurrencia, siendo la edad más temprana, sexo masculino, historia familiar de litiasis, obesidad y embarazo, los principalmente mencionados. En este mismo artículo se detalla el porcentaje de pacientes que tendrán recurrencia en 5 años (19%), siendo similar a este estudio en el que se observó recurrencia en el 22% de los casos, sin embargo, todos asociados a síndrome metabólico. Se han intentado crear modelos predictivos para recurrencia, pero han sido decepcionantes; esto debido a la naturaleza tan variable del cuadro clínico. Resulta importante crear nuevos algoritmos que proyecten que personas desarrollaran litiasis renal recurrente, al tener un impacto negativo en la función renal de los pacientes.^{37,38} Las limitaciones de este estudio es el pequeño tamaño de muestra, así como que es unicéntrico, deberán hacerse estudios con un tamaño de muestra mayor para esclarecer las diferencias de prevalencia en las diferentes series mexicanas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia del síndrome metabólico en nuestra serie fue particular baja respecto a publicaciones similares y de nuestras propias estimaciones, destacando aún más el hecho que todos correspondieron a litiasis de recurrencia, serán necesarios estudios de mayor alcance para esclarecer esta situación excepcional observada. Debido a la elevada prevalencia de síndrome metabólico y litiasis renal reportada en todo el mundo, resulta comprensible modificar los factores de riesgo litogénicos, para prevenir su recurrencia.

Actualmente comprendemos a la litiasis renal más como una patología sistémica, no limitada a riñón y vías urinarias, sino relacionada al metabolismo, por lo cual debe hacerse una valoración integral del paciente incluyéndose paraclínicos para este fin, específicamente en personas con comorbilidades metabólicas como diabetes, hipertensión arterial, obesidad y/o dislipidemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M, Hernández M, Jaspersen J, Virgen F, Rosas A, Jaspersen J, et al. Síndrome metabólico en pacientes con urolitiasis: una serie actual. *Rev Mex Urol*. 2018;78(6):414–418.
2. Sáenz Medina J, Carballido Rodríguez J. Review of the pathophysiological aspects involved in urological disease associated with metabolic syndrome. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):279–287. doi:10.1016/j.acuro.2015.10.001
3. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A. Metabolic Syndrome: Prevalence, Risk Factors and Mortality in a French Population of 62 000 Subjects.. *Bull Acad Natl Med*. 2006;190(3):685–700.
4. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-Cause and Cardiovascular Mortality Using the Different Definitions of Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):188–191. doi:10.1016/j.amjcard.2008.03.037
5. Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, Schmidt M. Oxalate toxicity in renal cells. En: *Urological Research*. Vol 33. Urol Res; 2005:329–339. doi:10.1007/s00240-005-0485-3
6. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(4):393–402. doi:10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac
7. Baggio B, Budakovic A. Fatty acids and idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urol Int*. 2005;75(2):97–101. doi:10.1159/000087161
8. Wong Y V, Cook P, Somani BK. The Association of Metabolic Syndrome and Urolithiasis. Perez-Lopez FR, ed. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:570674. doi:10.1155/2015/570674
9. Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: A multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol*. 2014;48(5):414–419.

doi:10.3109/21681805.2014.903513

10. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):900–906. doi:10.1093/ndt/gfn548
11. Chou YH, Su CM, Li CC, et al. Difference in urinary stone components between obese and non-obese patients. *Urol Res*. 2011;39(4):283–287. doi:10.1007/s00240-010-0344-8
12. Shadman A, Bastani B. Kidney Calculi: Pathophysiology and as a Systemic Disorder. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(3):180–191.
13. Beara-Lasic L, Goldfarb DS. Recurrent calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1388–1390. doi:10.2215/CJN.02550319
14. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192(2):316–324. doi:10.1016/j.juro.2014.05.006
15. Vázquez-Chávez C. La endocrinología en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2000;8(4):149–153.
16. Thomas M. Clinical diagnosis of kidney stones. *Nephrology*. 2007;12(s1):S1–S3. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00721.x
17. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urológicas Españolas*. 2007;31(5):511–520.
18. Hughes P. Kidney stones epidemiology. *Nephrology*. 2007;12(s1):S26–S30. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00724.

19. Curhan GC. Epidemiology of Stone Disease. *Urol Clin North Am*. 2007;34(3):287–293. doi:10.1016/j.ucl.2007.04.003.
20. Liu YT, Yang PY, Lin IC. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: a cross-sectional analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:41-48. doi: 10.2147/TCRM.S1254480.
21. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki t, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *AJKD*. 2013;61(6):923-29. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.028.
22. DiBianco JM, Jarrett TW, Mufarrij P. Metabolic Syndrome and Nephrolithiasis Risk: Shoul the Medical Management of Nephrolithiasis Include the Treatment of Metabolic Syndrome? *Rev Urol*. 2015;17(3):117-128. PMID: 26543426.
23. Sakhae K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolitiasis. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):174-80.
24. Li H, Klett DE, Littleton R, Elder JS, Sammon JD. Role of insulin resistnace in uric acid nephrolitiasis. *World J Nephrol*. 2014;3(4):237-242.
25. Spivacow FR, Negri AL, Del Valle EE, Calviño I, Zanchetta JR. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(2):471–475. doi:10.1007/s11255-009-9623-0
26. Upala S, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Risk of nephrolithiasis, hyperoxaluria, and calcium oxalate supersaturation increased after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(8):1513–1521. doi:10.1016/j.soard.2016.04.004
27. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of Hypocitraturia in Recurrent Calcium Stone Formers: Focusing on Urinary Potassium Excretion. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):546–554.

doi:10.1053/j.ajkd.2006.06.008

28. Deprés JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-887.
29. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005; 293 (4); 455-62.
30. Cupisti A, Meola M, Alessandro C. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *J Urol*.2007;177(1):31-38.
31. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the national health and nutrition examination survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Uro*. 2014;66(4):724-29.
32. Lee YC, Huang SP, Juan YS, Huang TY, Liu CC. Impact of metabolic syndrome and its components on kidney stone in aging Taiwanese males. *Aging Male*. 2016;19(3):197–201. doi:10.1080/13685538.2016.1174987
33. Abib A, del Valle EE, Laham G, Spivacow FR. Litiasis renal y riesgo cardiovascular. *Rev Nefrol Diálisis y Traspl*. 2019;39(2):126–133.
34. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol*. 2014;27(4):371–376. doi:10.1007/s40620-014-0085-9
35. Rodrigo Orozco B, Carolina Camaggi M. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(4):567–577. doi:10.1016/s0716-8640(10)70572-1
36. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int*. 2008;73(4):489–496. doi:10.1038/sj.ki.5002708
37. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. Urolithiasis - EAU Guidelines. 2018.
38. Rule A, Licke J, Peis V. Management of Kidney Stones in 2020. *JAMA*.

2020: 10(4): 221-223. doi:10.1001/jama.2020.0662.