

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.

"CORRELACION ENTRE HIPERCALCIURIA Y DENSIDAD
MINERAL OSEA EN PACIENTES CON NEFROLITIASIS"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

SUBESPECIALIDAD EN: ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA EUGENIA PEREZ DIAZ

ASESOR: DR. IRINEO ESCUDERO LICONA



MEXICO, D. F.,

FEBRERO 2004



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.

FIRMAS:

DR. MAURICIO DE SILVIO LOPEZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION.



DR. MIGUEL ANGUEL GUILLEN GONZALEZ.
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.



DRA. ALMA VERGARA LOPEZ.
PROFESORA ADEJUNTA AL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA. M.

DR. IRINEO ESCUDERO LICONA.
ASESOR DE TESIS.



DR. MARIA EUGENIA PEREZ DIAZ.
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA.

DEDICATORIAS:

A mis Padres Leonila y Nicolás, por continuar apoyándome en los proyectos y retos que la vida me ha dado, ya que sin su apoyo incondicional no podría haber llegado hasta donde estoy en este momento. Gracias por siempre por ser mis padres.

A mis hermanos Rodrigo y Rubén, por tener confianza en mis proyectos. Por estar en esos momentos especiales e importantes en mi vida a mi tía Remedios y Francisco.

A mis tíos Margarita y Pedro por alentarme a seguir a delante, y darme la compañía que necesite en estos 6 años en los momentos que pensé que no podía continuar, gracias es poco, mil gracias.

A mis maestros: Dr. Guillen, Dra. Vergara, Dra. Villegas, Dra. Valdez, Dra. Nazariaga y Dr. Escudero, por mi formación tanto académica como personal, ya que de cada uno tome lo mejor, y me enseñaron que en la vida del médico hay más que ser el mejor en lo académico, y esto es el trato y respeto a mi paciente a mi profesión. Gracias por todo y siempre estarán presentes cada que resuelva un caso satisfactoriamente.

A todos aquellas personas que sin saberlo influyeron en mi formación son tantas que es imposible mencionarlas, gracias por su tiempo. A la Química Xochilt Martínez Lascurain y Dr Alberto Velarde Carrillo por su apoyo para la realización de mi tesis.

INDICE:

	Página.
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y métodos.....	4
Resultados.....	6
Discusión.....	7
Conclusiones.....	8
Anexos.....	9
Bibliografía.....	15

RESUMEN:

INTRODUCCION: La hipercalcemia es la anomalía metabólica con mayor frecuencia observada en pacientes formadores de cálculos de calcio que en sujetos normales, múltiples estudios la reportan de un 30 al 50% en formadores de cálculos, y una incidencia de menos del 10% en la población general². La presencia de hipercalcemia en pacientes con nefrolitiasis se acompaña de densidad mineral ósea disminuida, particularmente de las vértebras; la Densidad mineral ósea (DMO) en paciente con HI y nefrolitiasis también está documentada por histomorfometría ósea dinámica y estática, encontrándose densidad mineral ósea disminuida. **MATERIAL Y METODOS:** Se Captaron 111 pacientes con nefrolitiasis, excluyendo a 46, y solo 65 paciente fueron incluidos en el estudio, a todos se les realizó historia clínica completa, determinación de perfil mineral (Ca, P y Mg en suero), calcio urinario de 24hrs, PTH, TSH y DMO de columna y cadera. Respecto a Calcio urinario se les clasifiqué en dos grupos: Hipercalcémicos y normocalcémicos. **RESULTADOS:** Se estudiaron 41 mujeres (63.1%) y 24 hombres (36.9%), con edad promedio 49.7 ± 6.4 , con índice de masa corporal de 29 ± 5 , al realizar el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa entre las características de los grupos; de estos pacientes 37% (n=24) presentaron hipercalcemia con CaU de 357.7 ± 64.9 y 63% fueron normocalcémicos (n=41) con CaU de 157 ± 65.23 . Del grupo hipercalcemia encontramos un t-score de -1.45 ± 1.2 en columna y -0.87 ± 0.7 en cadera; del grupo de sin hipercalcemia -0.85 ± 1.2 en columna y -0.53 ± 1.05 en cadera. El análisis estadístico reveló diferencia significativa entre el grupo con hipercalcemia y el normocalcemia con $p=0.056$, en DMO de columna. No se encontraron diferencias al realizar un análisis multivariado y χ^2 por la edad, sexo y menopausia. **CONCLUSIONES:** Si existe correlación entre la hipercalcemia y reducción de la DMO en paciente con nefrolitiasis. La disminución de la DMO se observó con mayor frecuencia en columna que en cadera. En nuestro estudio encontramos mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis entre los pacientes con hipercalcemia que los normocalcémicos.

INTRODUCCION:

La nefrolitiasis es un trastorno clínico común que afecta el 13 % de la población en general, con una incidencia anual del 0.1 al 0.3%¹. Kevin Frick y Bushinsky reportan una incidencia mayor del 13%. Aproximadamente 70% de cálculos renales son compuestos por cristales de oxalato y fosfato de calcio². La hipercalciuria es la anomalía metabólica con mayor frecuencia observada en pacientes formadores de cálculos de calcio (FCC) que en sujetos normales, múltiples estudios la reportan de un 30 al 50% en formadores de cálculos^{3,4}, y una incidencia de menos del 10% en la población general² y se ha descrito que del 40 al 70% de ellos tiene un familiar con nefrolitiasis⁴. Cerca del 50% de los pacientes con hipercalciuria absorbiva tienen historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria⁵. En México, la litiasis es un padecimiento importante, con una alta incidencia de formación de cálculos en el aparato urinario¹¹.

La hipercalciuria es la excreción urinaria de calcio mayor de 300mg/24h en hombres, y mayor de 250 mg/24h en mujeres. Hodgkinson y Pyrah estudiaron la excreción urinaria de calcio en población mayor de 40 años sanos y reportaron que el 90% de hombres normales excreta menos de 300mg/24h (7.5 mmol), y 90% de mujeres normales excreta menos de 250 mg/24h (6.25mmol), por lo tanto la hipercalciuria fue definida como la excreción de calcio mayor de 0.1mmol/kg/d (4mg/kg/d)⁴.

Hipercalciuria idiopática (HI) es aquella que se encuentra en presencia de una ingestión de calcio normal o baja en la dieta³, sin evidencia de causa secundaria, tales como hiperparatiroidismo primario, malignidad, acidosis tubular renal, granulomatosis, intoxicación por vitamina D, inmovilización, hipertiroidismo, y enfermedad de Paget⁴. La hipercalciuria absorbiva es aquella dependiente de calcio de la dieta causada por un excesiva ingesta de calcio⁶, caracterizada por absorción intestinal de calcio en la presencia de calcio sérico y parathormona (PTH) normales (4), además se acompaña de densidad mineral ósea

disminuida, particularmente de las vértebras; la Densidad mineral ósea (DMO) en paciente con HI y nefrolitiasis también está documentada por histomorfometría ósea dinámica y estática, encontrándose densidad mineral ósea disminuida; así la osteopenia en los FCC puede ser consecuencia de un incremento de la resorción y/o disminución de la formación ósea.¹⁰, y defecto severo en la mineralización³. Respecto al género, Adams y col refieren que la HI es la causa que con mayor frecuencia se asocia a pérdida de densidad mineral ósea en hombres⁷,⁸, reportando que más del 10% de los hombres con osteoporosis tiene hipercalcemia⁷.

En los formadores de cálculos de calcio con HI se demuestra que tienen DMO disminuida. El mecanismo de la pérdida ósea en HI es multifactorial y no ha sido estudiado extensamente, encontrándose múltiples factores involucrados como la interleucina 1- β (IL-1 β) semejante a monoquinasas, linterleucina-6, factor de necrosis tumoral α , y factor estimulante de los granulocitos macrófagos (GM-CSF), pero solamente el exceso de IL-1 β está relacionado con la pérdida ósea en la HI. Además de estos factores tenemos también implicación nutricional, hormonal, paracrino, autocrino. Lerolle y Cols. reportaron que las concentraciones de PTH fueron bajas o normales, probablemente a causa de sus niveles altos de calcitriol, por lo que no se encontró correlación entre concentraciones de PTH e HI¹⁰.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron pacientes que acudieron a la consulta externa de endocrinología enviados para protocolo de litiasis renoureteral desde noviembre del 2003 a septiembre 2004, y se realizo historia clínica completa, evaluación del estado metabólico que consistió en obtener recolección de orina de 24 h de todos los pacientes , con una dieta sin restricción de calcio, para determinar calcio urinario (CaU), paratohormona (PTH) y perfil mineral (Calcio, fósforo y magnesio) para descartar hiperparatiroidismo; y hormona estimulante del tiroides, en caso de sospecha clínica de patología tiroidea, todo lo anterior como externos.

Posteriormente se clasificaron a los pacientes según resultado de calcio urinario, tomando en cuenta el criterio de calcio urinario por sexo , así se clasifico a los pacientes con hipercalciuria cuando el calcio urinario era igual o mayor de 250 mg/24h en mujeres, e igual o mayor de 300mg/24h en hombres; los pacientes sin hipercalciuria y con nefrolitiasis se tomaron como grupo control (normocalciuricos). De los pacientes seleccionados para cada grupo se realizo estudio de densidad mineral ósea (DMO) de columna y cadera por absorciometría por doble haz de rayos X (DAX) (densitómetro QDR 4500 Elite). Clasificando a los pacientes según el índice de T-score (Clasificación de la OMS) en normales (T-score menor -1), Osteopenicos (T-score de -1 a -2.5) y Osteoporoticos (T-score mayor -2.5); para fines de análisis estadístico los dos últimos grupos se clasificaron solo como reducción de densidad mineral ósea.

La determinación de calcio se realizo con reactivo de calcio (CA) junto con calibrador CX MULTI de los sistemas SINCRON CX, que se usan para la determinación cuantitativa de la concentración de calcio en suero, plasma u orina.

Se incluyeron a pacientes de ambos sexo entre 40 y 70 años de edad, con nefrolitiasis. Y se excluyo a los pacientes con una enfermedad conocida que pudiera afectar la excreción de calcio, y remodelación ósea (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, granulomatosis, acidosis tubular renal, neoplasias, hematopatías malignas, osteodistrofia renal.), pacientes que hayan recibido tratamiento con estrógenos, progesterona, corticoides, anticonvulsivantes, fluoruro de sodio, bifosfonatos, calcitonina, análogos de la vitamina D, suplementos de calcio, análogos de la prostaglandinas, antiácidos, heparina, diuréticos tiazídicos; pacientes quienes hayan presentado fractura reciente de columna o cadera (el último año), y aquellos con inmovilización prolongada y los que no aceptaron participar.

ANALISIS ESTADISTICO:

Por las características generales (Edad, IMC, Sexo) de los grupos se realizo el análisis de varianza (ANOVA), con un rango de un 95% de intervalo de confianza, no encontrando diferencia significativa entre los grupos. El análisis de calcio Urinario, la densidad mineral ósea y la correlación entre ambos se realizo con ANOVA, con intervalo de confianza de 95%. La comparación de sexo entre la densidad ósea se realizo también con ANOVA. En el grupo de mujeres se analizo Hipercalciuria, DMO entre periodo pre y posmenopáusico con Chi-cuadrada (Yates corregida).

RESULTADOS:

Se captaron 111 pacientes con nefrolitiasis, de los cuales 18 eran menores de 40 años, 28 tenía patología subyacente que afectaba la excreción de calcio y remodelación ósea (24 con hiperparatiroidismo primario, 1 con bocio tóxico difuso, 1 con hipotiroidismo subclínico y 1 con leucemia), excluyéndolos del estudio. De estos solo 65 pacientes fueron incluidos en el análisis, 41 mujeres (63.1%) y 24 hombres (36.9%) (tabla 1), con edad promedio 49.74 ± 6.4 , con índice de masa corporal (IMC) de 29 ± 5 , al realizar el análisis estadístico de las características generales de los grupos no se encontró diferencia significativa entre ellos; de estos pacientes 37% (n=24) presentaron hipercalciuria con edad medio de 49 ± 6.4 , IMC 28.7 ± 4.8 , CaU de 357.7 ± 64.9 y 63% (n=41) fueron normocalciuricos, edad promedio 50 ± 6.4 , IMC 29 ± 5.2 , CaU de 157 ± 65.2 (Tabla 1). En base a estos resultados se comparó el grupo de pacientes con hipercalciuria y los normocalciuricos comparando la concentración de CaU se encontrando una p significativa ($p < 0.00018$) como se observa en la figura 1; del análisis de la densidad mineral ósea encontramos que el 9% (n=6), 20% (n=13) fueron normales, 20% (n=13), 41% (n=27) presentaron osteopenia, y 7.6% (n=5), 1.53% (n=1) con osteoporosis, respectivamente en cada grupo. Del grupo hipercalciuria encontramos un t-score de -1.45 ± 1.2 en columna y -0.87 ± 0.7 en cadera; del grupo de normocalciuria -0.85 ± 1.2 en columna y -0.53 ± 1.05 en cadera, el análisis estadístico reveló diferencia significativa entre el grupo de hipercalciuria y el grupo control con $p=0.056$ a nivel de columna, no encontrándose diferencia en cadera, como se observa en la figura 2 y 3.

Analizando el grupo de hipercalciuria 54% presentó osteopenia y 20.8% osteoporosis; y de los pacientes normocalciuricos 65.8% tenía osteopenia y solo el 1.53% con osteoporosis.

Se analizó la relación entre ambos sexos, para evaluar la influencia en los resultados, encontrando que en la DMO de columna de nuestros grupos no hay diferencia ($p=0.18$), y en cadera se encontró una diferencia significativa, siendo menor la

DMO en los hombres que las mujeres, $p=0.008$ (figura 4 y 5).

Se realizó un análisis de Chi² en el grupo de mujeres para determinar si hay influencia en los resultados respecto a reducción de DMO dependiente de los cambios en la menopausia. El 63% (n=41) fueron mujeres, de ellas el 36.5% (n=15) con hipercalcemia y 63.4% (n=26) normocalcémicas, en la tabla 2 y 3 se observa quienes de ellas se encontraban en su periodo pre o posmenopáusico; del resultado de la DMO fueron normales 9.2% (n=6) y 15% (n=10); con disminución de la densidad mineral ósea 13.8% (n=9) y 24% (n=16) respectivamente. Se analizó la correlación de hipercalcemia y menopausia con Chi-cuadrada (Yates modificada); y no se encontraron diferencias entre ellas, con una $P=0.44$; al analizar solo a las de hipercalcemia con la DMO tampoco existió significancia estadística ($p=0.23$).

DISCUSION:

En nuestro estudio encontramos una correlación entre la disminución de la DMO a nivel de columna asociada a hipercalcemia.

Ghazali A10 y col, reportan disminución de la DMO en 15 pacientes estudiados con hipercalcemia idiopática comparada con un grupo control; utilizando el índice de Z-score para el análisis comparativo. Pitchman¹² reporta disminución de la densidad mineral ósea de 74 a 92% de los pacientes con nefrolitiasis e hipercalcemia y solo 48% en paciente sin hipercalcemia, existiendo una correlación entre la hipercalcemia y la DMO de columna sugiriendo una osteopenia del tejido óseo trabecular. Dichos hallazgos se correlacionan con nuestros resultados, donde encontramos 75% de los pacientes con hipercalcemia presenta disminución de la DMO comparado con 68.2% de los normocalcémicos.

Jaeger P y col 13 reportaron en un estudio de 110 pacientes masculinos con cálculos renoureterales, 49 con hipercaliuria y 61 sin hipercaliuria, encontrando disminución de la DMO en espina lumbar y triangulo de Wards al comparar los dos grupos. En nuestro estudio solo encontramos disminución de la DMO en columna utilizando T-score, con el objeto realizar un diagnostico de osteopenia u osteoporosis.

Caudarella R 14 reporto en un estudio de 196 pacientes, 102 hombres y 94 mujeres, 54% con osteopenia, y 14% con osteoporosis, y la hipercaliuria se mostró en un 21.7% de los pacientes, no encontrando ninguna influencia en la DMO ósea; en el presente estudio encontramos que los pacientes con hipercaliuria (37%) presentaron mayor porcentaje de osteoporosis (20.8%) comparado con los pacientes sin hipercaliuria (1.53%).

Existe controversia entre los diferentes estudios, sin embargo nuestro estudio apoya la existencia de DMO disminuida en columna con significancia estadística en los pacientes con hipercaliuria. Al realizar el análisis de otros factores, como son edad, sexo, premenopausia y postmenopausia no se encontró diferencia entre los grupos.

CONCLUSIONES:

Si existe correlación entre la hipercaliuria y reducción de la DMO en paciente con nefrolitiasis.

La disminución de la DMO se observo con mayor frecuencia en columna que en cadera.

En nuestro estudio encontramos mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis entre los pacientes con hipercaliuria que los normocilicricos.

No existió correlación entre la edad, sexo, y menopausia.

Loa pacientes con hipercaliuria deben de ser evaluados con DMO para realizar una detección temprana de osteopenia, y evitar la evolución hacia la osteoporosis.

ANEXOS:

Tabla 1. Características generales de los grupos en estudio

GRUPO	SEXO n=F/M (%)	EDAD	IMC	CaU	T-SCORE COLUMNA	T-SCORE CADERA
HIPERCALCIURIA	15/9 (64/36%)	49.0± 6.47	28.7±4.85	357.7 ± 64.9	-1.45±1.25	-0.87±0.74
NORMOCALCIURIA	26/15 (63/37%)	50.14± 6.4	29.2± 5.21	157.0± 65.2	-0.85 ±1.21	-0.53±1.05
VALOR DE P*		0.514	0.699	0.000018	0.056	0.167

*Prueba estadística con ANOVA. IMC: índice de masa corporal. CaU: calcio urinario. F: femenino. M: masculino

Tabla 2: Características del grupo del sexo femenino.

GRUPO	POSTMENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	TOTAL
NORMOCALCIURIA	11	15	26
HIPERCALCIURIA	9	6	15
TOTAL	20	21	41

Tabla 3: Características de la DMO de mujeres con hipercalciuria respecto a la post y premenopausia.

GRUPO	POSTMENOPAUSIA n=HC/NC	PREMENOPAUSIA n=HC/NC	TOTAL n=HC/NC
DMO NORMAL	2/5	4/5	6/10
DMO BAJA	7/6	2/10	9/16
TOTAL	9/11	6/15	15/26

HC hipercalciuria NC Normocalciuria

Figura 1: Relación de calcio urinario entre los dos grupos.

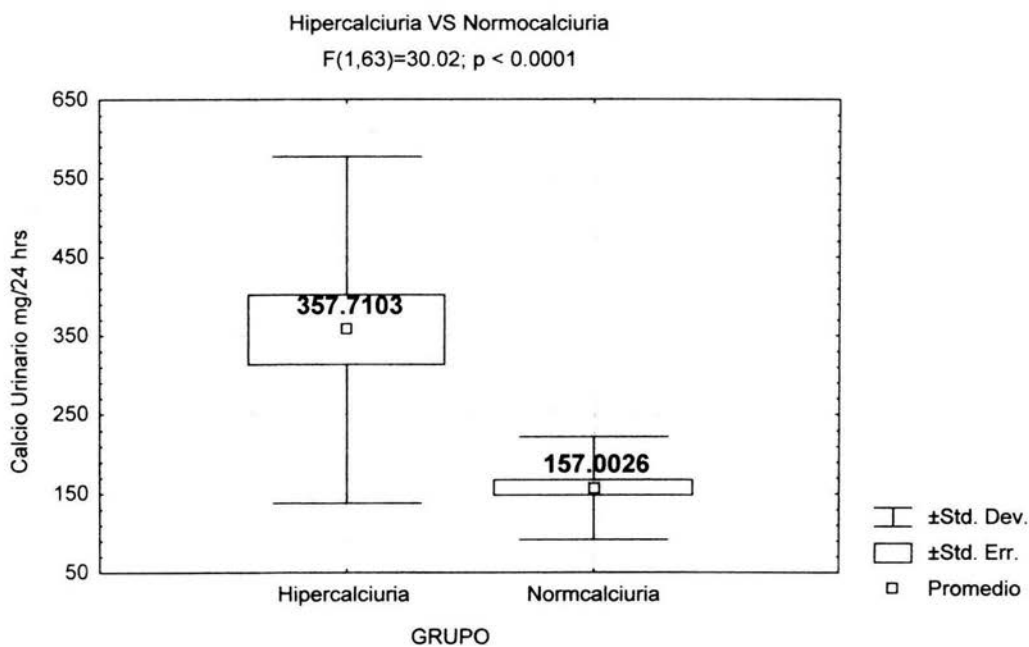
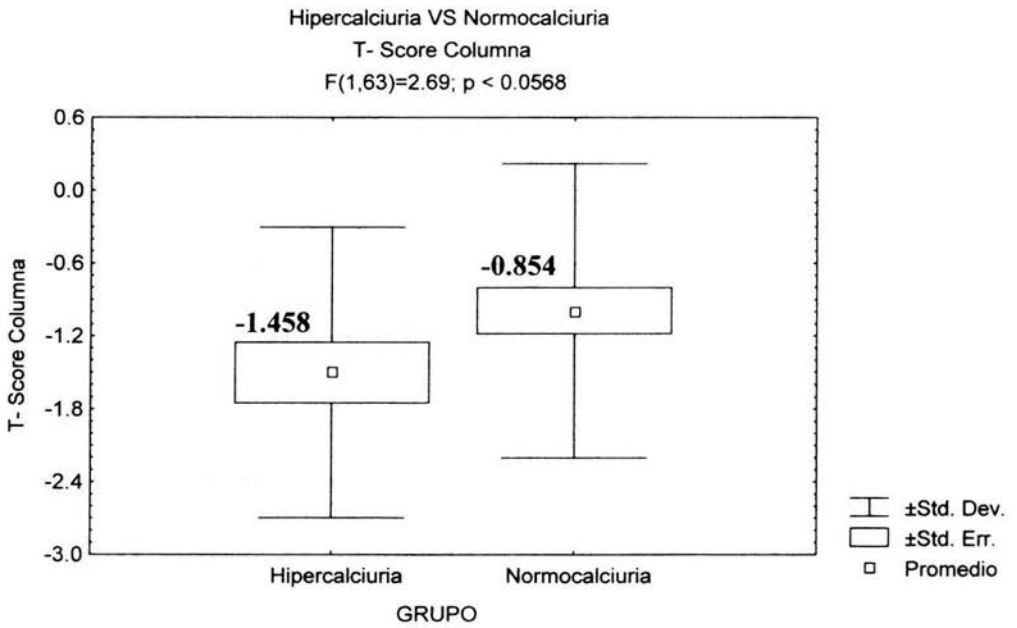


Figura 2: Reporte de T-score recolumna entre los dos grupos.



Grafica 3: Reporte de T-score de cadera entre los dos grupos.

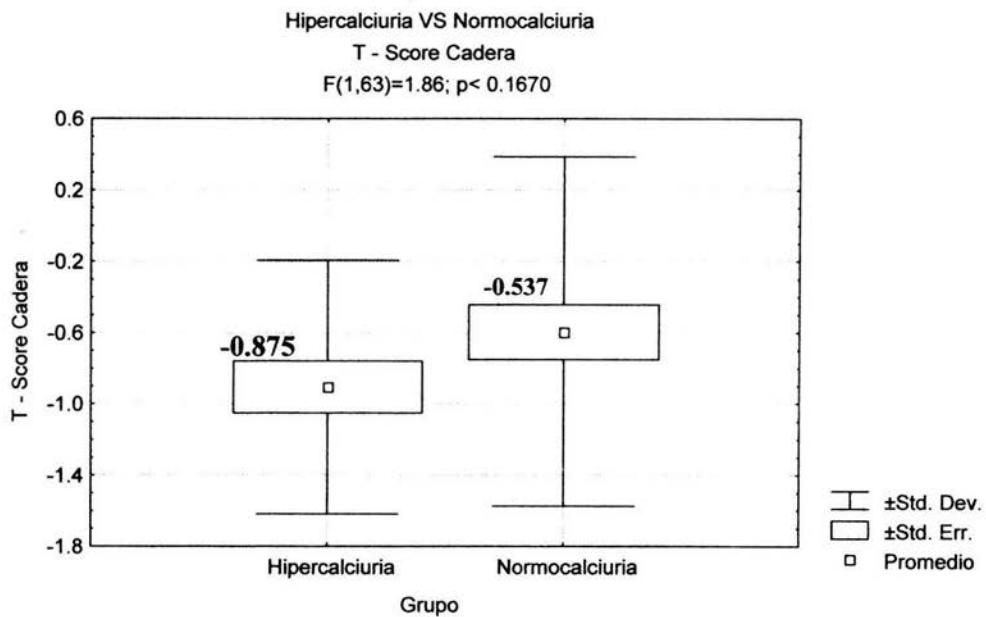


Figura 4: Relación entre T-score de columna ambos sexos.

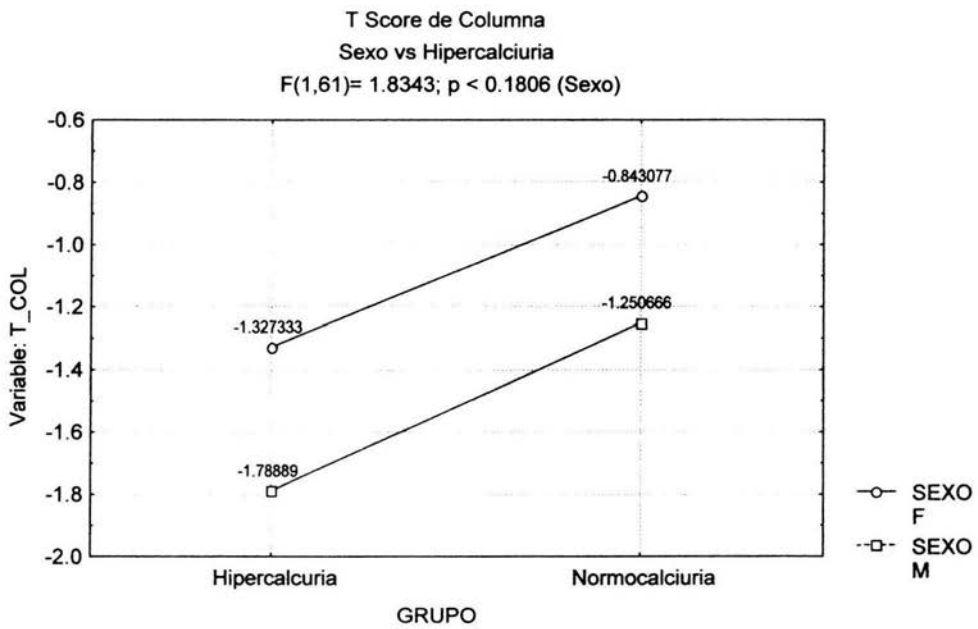
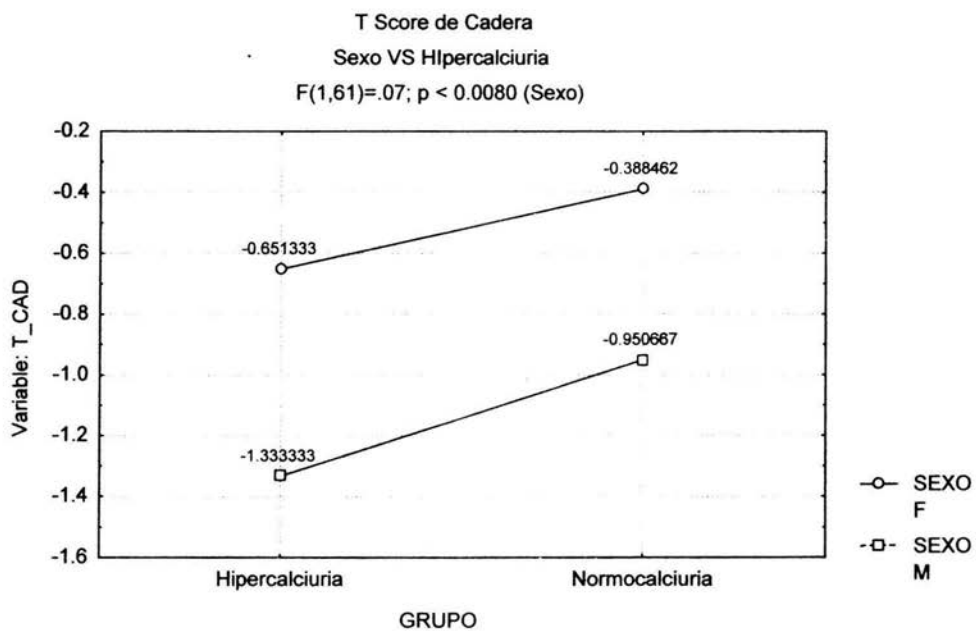


Figura 5: Relación entre T-score de cadera ambos sexos.



BIBLIOGRAFIA:

1. Weisinger Jose R. MD, FACP. Bone Loss in Hypercalciuria: cause or Consequence?, American Journal of Kindney Diseases , Vol 33, número 1, enero 1999
2. Frick Kevin K., Bushinsky David A.: Molecular Mechanism of primary Hypercalciuria. Journal of the American Society of Nephrology, Volumen 14, número 4, abril 2003.
3. Giuseppe Vezzoli, MD, Rubinacci A., Bianchin C., Arcidiacono T, y col.: Intestinal calcium absorption is associated wuth bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. American Journal of Kindney Diseases Volumen 42, número 6, diciembre 2003.
4. Lorelle N., Lantz B., Paillard F., Gattegno B., y col :Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. America Journal of Medicina, volumen 113, número 2, agosto 2002.
5. Reed B., Howard G., Paladino P, y col: Identification and Chracterization of a Gene with Base Substitutions Associated with the Absorptive Hypercalciuria Phenotype and Low Spinal Bone Densy, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Volumen 87, número 4, abril 2002.
6. Zerwekth J., Gitomer B., Pak C.: Pathogenesis of hypercalciuric neprolithiasis, Endocrinology and Metabolism Clinics, volumen 31, número 4, diciembre 2002
7. Adams J., Song C., Kantorovich V: Rapid recovery of bone mass in hypercacliuria, Osteoporotic Men Treated with Hydrochlorothiazida. Annals of Internal Medicine, volumen 130, número 8, abril 1999.
8. Parry H., Bergfeld M., Teitelbaum S., Avioli LV.: Osteoporosis in young men: a syndrome of hypercalciuria and accelerated bone turnover. Arch Intern Med., Volumen 142, 1982
9. Peris P., Guañaberns N., Monegal A., Suris X., Alvarez L., Martinez MJ.: Etiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Br. J. Rheumato; volume 343,1995.
10. Ghazali A., Fuentes V., Desaint C., Bataille P., Westell A., Brazier m. : Low Bone mineral Density and Peripheral Blood Monocyte activation Prfile in Calcium Stone Foremers with Idiopathic Hypercalciuria. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, volumen 82, número 1, enero 1997.
11. Hernández V., Sánchez LC., Álvarez VJ. Experiencia en ureterolitotricia LASER. El colegio Mexicano de Urología AC, volumen XVII, número 2. Abril-Junio 2002.
12. Pietschmann F; Breslau NA; Pak CY.Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* - 01-DEC-1992;7(12):1383-8

13. Jaeger P; Lippuner K; Cazes JP; Hess B; Ackermann D; Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* - 01-OCT-1994; 9(10):1525-32
14. Caudarella R; Vescini F; Buffa A; Sinicropi G; Rizzoli E; La Manna G; Stefoni S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* - 01-MAR-2003; 16(2): 260-6