



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**CORRELACIÓN ENTRE LOS FACTORES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN
PACIENTES CON LITIASIS RENAL ESTUDIADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN” DURANTE 22 AÑOS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

HÉCTOR LEONARDO PIMENTEL ROSALES.

TUTOR

DR. ALFREDO A. REZA ALBARRÁN

Ciudad de México, septiembre 2015





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.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. José Sifuentes Osornio
Director Médico INCMNSZ

Dr. Alfredo A. Reza Albarrán
Director de tesis y adscrito al departamento de Endocrinología INCMNSZ

Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe del departamento de Endocrinología INCMNSZ

Índice

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 4 |
| Marco teórico | 5 |
| Manifestaciones clínicas:..... | 5 |
| Patofisiología:..... | 6 |
| Cálculos de calcio:..... | 6 |
| Cálculos de estruvita:..... | 7 |
| Nefrolitiasis por Cisteína:..... | 8 |
| Inhibidores de la formación de cálculos:..... | 8 |
| La nefrolitiasis como enfermedad sistémica:..... | 8 |
| Hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2:..... | 9 |
| Hipertensión arterial:..... | 9 |
| Obesidad:..... | 10 |
| Dislipidemia:..... | 10 |
| Riesgo cardiovascular:..... | 10 |
| Daño Renal:..... | 10 |
| Justificación | 12 |
| Planteamiento del Problema | 12 |
| Objetivo | 12 |
| Pacientes y Método..... | 13 |
| Resultados | 14 |
| Discusión | 20 |
| Conclusiones..... | 23 |
| Limitantes y recomendaciones | 23 |
| Referencias | 24 |

Introducción

La urolitiasis es una enfermedad multifactorial en la que se ha implicado aspectos epidemiológicos, raciales, geográficos y hereditarios en las poblaciones estudiadas. La prevalencia mundial varía de cuatro a 17 casos/1000 habitantes. Los factores de riesgo más frecuentemente observados para su desarrollo son: hipercalciuria, hiperuricosuria, bajo volumen urinario, tipo de dieta y factores genéticos ^{1,2}.

La urolitiasis es una enfermedad de baja mortalidad pero de alta morbilidad, es una causa frecuentemente subestimada de enfermedad renal terminal debido al subdiagnóstico y a la alto índice de recurrencia del primer evento, llegando a alcanzar a los 5 años una recurrencia acumulada de 50% ^{1,3}.

Actualmente existen estudios que han puesto de manifiesto que factores como la hipertensión, la obesidad, la intolerancia a los carbohidratos se puede asociarse a un mayor riesgo de desarrollo de urolitiasis. En este estudio nos dimos a la tarea de describir la relación entre los distintos elementos del síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos con la urolitiasis ³.

Marco teórico

La urolitiasis es un problema mundial, sobretodo en niños y pacientes con trastornos de vaciamiento vesical secundario a problemas neurológicos, o pacientes con hipertrofia prostática. La incidencia anual se calcula ser alrededor del 0.5% en Norteamérica y Europa. En los Estados Unidos, la prevalencia se ha incrementado del 3.2% al 5.2% en las últimas dos décadas. El riesgo durante la vida de desarrollar urolitiasis es del 10 a 15% en el mundo desarrollado, pero puede llegar hasta el 25% en países del medio oriente. Es una patología con alta recurrencia que puede llegar a ser hasta del 75% en 20 años. Es más frecuente en hombres en la mayor parte de la vida adulta, sin embargo aproximadamente en la sexta década disminuye la prevalencia mientras que en las mujeres aumenta, llegando a ser casi equivalentes. Existen variaciones geográficas con la incidencia y composición de los litos. Se han identificado “cinturones regionales” donde la alta incidencia se ha atribuido a factores genéticos y ambientales, como el clima cálido (pérdida de agua) y por mayor exposición solar (mayor síntesis de vitamina D) ^{4,5}.

La historia familiar incrementa el riesgo en 2.5 veces. Éste se debe a una combinación de varios factores como la predisposición genética y exposición ambiental ⁶.

Aunque la urolitiasis se ha considerado como una entidad renal, existe evidencia que sugiere que ser un trastorno sistémico. El hiperparatiroidismo primario, la acidosis tubular renal y la enfermedad de Cröhn son condiciones estrechamente asociadas a la formación de cálculos de calcio. El hiperparatiroidismo primario puede encontrarse hasta en el 5% de los formadores de cálculos renales ⁷.

Manifestaciones clínicas:

La nefrolitiasis no debe considerarse como un diagnóstico *per se*, particularmente cuando los cálculos están compuestos de calcio. Por lo tanto, la presencia de urolitiasis debe llevar un abordaje diagnóstico completo. Se debe entender que la misma puede ser una entidad centinela de una enfermedad subyacente y requiere del abordaje para el correcto diagnóstico ⁷.

Existe debate si la presencia de cálculos no obstructivos ocasiona síntomas. No hay publicaciones que demuestren estos hallazgos, pero si datos anecdóticos que sugieren que la presencia de litos en la pelvis renal puedan ocasionar molestias en la región lumbar. El cólico renal franco ocurre durante el paso de los litos en el tracto urinario y su diagnóstico es muy fácil ya que las características del inicio de los síntomas, la localización y la progresión anatómica del dolor son muy característicos. Además se pueden asociar a disuria al llegar al tracto urinario inferior y frecuentemente se asocia a hematuria microscópica. Debido al fácil acceso de estudios por imágenes, el diagnóstico de urolitiasis incidental se ha incrementado. También se puede presentar como una complicación secundaria en aquellos casos de obstrucción anatómica o en cuadros de infecciones crónicas del tracto urinario ⁷.

La tomografía sin medio de contraste se ha vuelto el método diagnóstico de elección. Bajo condiciones ideales, la tomografía helicoidal es mucho mejor que el ultrasonido, urografía excretora y tomografía convencional, pero es más costosa y el paciente tiene una exposición mayor a radiación. Además de la localización, un factor muy importante del diagnóstico, es determinar el riesgo de recurrencia para evitar nuevos episodios ^{8,9}.

Patofisiología:

La información con que se cuenta de la patofisiología en urolitiasis se debe a los estudios epidemiológicos poblacionales así como de estudios metabólicos y observacionales. Las lecciones obtenidas de las bases de datos poblacionales son muy importantes, pero tienen el inconveniente de no poder determinar la correlación de la etiología con la composición, y la dificultad para comprobar hipótesis específicas. Sin embargo, su poder estadístico se basa en que tales datos se obtienen de un gran número de pacientes por lo que la información es bastante confiable. Los estudios realizados en centros individuales de investigación tienen un número limitado de pacientes, pero permite determinar hipótesis específicas ¹⁰.

Cálculos de calcio:

La litiasis por cristales de calcio son los más frecuentes, siendo los cristales de oxalato de calcio son más comunes que los de fosfato de calcio. Hace aproximadamente siete décadas atrás, Randall describió lesiones en placas en las papilas renales que se encontraban frecuentemente presentes en los pacientes con litiasis por oxalato de calcio. Estas placas, ahora llamadas de Randall, se cree que son el nido donde los cálculos se desarrollan y crecen. Microscópicamente parten de la membrana basal de la parte estrecha de las asas de Henle crecen hacia el intersticio, y protruyen hacia el uroepitelio de las papilas renales ¹¹.

Sin embargo, el factor patofisiológico más importante para la nefrolitiasis por calcio es la hipercalciuria. El calcio aumenta la actividad iónica, la saturación y la cristalización de las sales de calcio (oxalato y fosfato) y se une a inhibidores de la formación como el citrato y los glucosaminoglicanos. No existe un consenso para la clasificación de la hipercalciuria. El término hipercalciuria idiopática se ha aplicado a un grupo de trastornos heterogéneos. Una clasificación con mayor orientación patofisiológica divide a la hipercalciuria de acuerdo a trastornos de uno de los tres órganos involucrados, riñón (fuga renal de calcio), hueso (resortiva) e intestino (absortiva). Sin embargo estas tres categorías pueden coexistir como un trastorno primario que simultáneamente puede afectar a más de un sistema. Además, el trastorno primario de uno de ellos puede alterar el funcionamiento de los otros, por ejemplo la fuga renal de calcio puede ocasionar aumento en la absorción intestinal y resorción ósea ¹².

La dieta rica en sal se puede asociar a una mayor tasa de urolitiasis, mientras que la restricción la disminuye. Aunque la ingesta elevada de sal puede promover la cristalización

de las sales de calcio al reducir las concentraciones de citrato, el factor más importante de la formación, es el incremento en la hiper calciuria ¹³.

La acidosis metabólica crónica causa hiper calciuria e hipocitraturia y así favorece la formación de cálculos de calcio. La acidosis crónica de origen renal como la acidosis tubular renal distal, favorece a un pH urinario elevado, esto facilita la precipitación de las sales de fosfato de calcio. Así mismo, la acidosis promueve la fuga renal de calcio y la resorción ósea. La corrección de la acidosis conduce a una mejora en la hiper calciuria, hipocitraturia y el riesgo de desarrollar litiasis ^{7,14}.

Al evaluar la hiper calciuria se vuelve obligatorio valorar la presencia de hipocitraturia. El citrato es el anión orgánico más abundante en la orina, y juega dos papeles importantes como lo son la excreción de bases orgánicas que incrementan el pH urinario e impide la precipitación de las sales de fosfato de calcio y, forma complejos solubles de calcio que previenen el crecimiento la formación de cristales de oxalato y fosfato de calcio. La hipocitraturia es bastante común y se encuentra hasta en el 60% de los casos de litiasis por sales de calcio ¹⁴.

En menor frecuencia, la hiper oxaliuria puede causar la formación de cálculos de oxalato de calcio al incrementar la saturación urinaria. Ésta puede resultar de la ingesta de alimentos ricos en oxalato como: remolacha, espinaca, almendras, chocolate y nueces. Como resultado del exceso de oxalato en la luz intestinal, el calcio no puede ligar a todas las moléculas y una parte de ellas se absorben a la circulación para ser luego excretadas a la orina. Otras condiciones que favorecen su absorción, son todas aquellas que afectan al calcio en la luz intestinal, como por ejemplo: inflamación o resección del intestino que favorece la precipitación de las grasas con el calcio, o en casos de restricción severa en la ingesta de calcio ¹⁵.

El urato tiene una mayor solubilidad comparado con el ácido úrico, sin embargo se tiene un umbral. Cuando el pH urinario es alcalino el sodio y el urato de sodio puede crear un compuesto coloidal sólido que favorece a la cristalización del oxalato de calcio. Por otro lado, el ácido úrico tiene una menor eficiencia para la nucleación de las sales de oxalato de calcio, sobre todo a un pH urinario ácido. La hiperuricosuria es resultado de condiciones de hiperproducción como estados mieloproliferativos, aumento en la ingesta de purinas, trastornos monogénicos poco comunes del metabolismo de las purinas o por fuga renal o trastornos en el transporte renal ¹⁶.

Cálculos de estruvita:

Estos cálculos, secundarios a la infección crónica de las vías urinarias están compuestos en su mayoría por fosfato de amonio y magnesio ($MgNH_4PO_4$) o estruvita. Los cristales encontrados en la orina tienen la forma característica de ser la cubierta de un ataúd. El trastorno primario es la infección del tracto urinario crónica que se asocia frecuentemente a trastornos anatómicos. Los microorganismos ureasa positivo (*Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *Staphylococcus saprophyticus*, *Ureaplasma urealyticum*) producen dos

moléculas de amonio, una molécula de bicarbonato por cada de urea, por lo tanto, convierten al fosfato urinario divalente a una forma trivalente que provee de una cantidad considerable de amonio para la cristalización en estruvita. Las grandes concentraciones del bicarbonato urinario elevan la concentración de carbonato, ello favorece la formación de cálculos de carbonato de apatita. La tasa de crecimiento de la estruvita puede ser acelerada, llegando a formar cálculos coraliformes que ocupan una buena porción de los sistemas colectores urinarios, hasta el punto de ocasionar obstrucción¹⁷.

Nefrolitiasis por Cisteína:

Estos cálculos son producidos por alteraciones heredadas del transporte de cisteína. Las mutaciones inactivantes de una de las dos unidades posibles [rBAT o B (0) AT1] del transportador multisustrato de aminoácidos como la cisteína, arginina, lisina y ornitina. El fenotipo de este trastorno sólo es de cisteína debido a que sólo ésta es soluble en la orina. La solubilidad mejora a un pH urinario alcalino, así como la homodimerización de cistina a cisteína. Se clasifica en cistinuria tipo I (mutaciones rBAT), en pacientes heterocigotos y tienen una concentración urinaria dentro del rango normal y el tipo no I (tipo II y III; mutaciones B (0) AT1 con aminociduria moderada, se observa en pacientes heterocigotos.

Debido a que la cisteína no se cuantifica rutinariamente en la orina, se debe sospechar al presentarse en pacientes jóvenes, con litos que tienen una radio opacidad intermedia, historia familiar, y presencia de cristales hexagonales característicos, aunque la ausencia de los estos cristales no permite descartar del todo el diagnóstico. Para hacer el diagnóstico adecuado se requiere de la recolección de orina de 24 horas ¹⁸.

Inhibidores de la formación de cálculos:

La sobresaturación meta estable se refiere al hecho de que la actividad de los solutos, como el oxalato de calcio, fosfato de calcio, urato de sodio y el ácido úrico pueden exceder su solubilidad en la orina. Se cree que la presencia de los inhibidores de cristalización permite en pacientes sanos mantener la sobresaturación sin desarrollar litiasis. Éstos se pueden clasificar en cationes multivalentes metálicos, por ejemplo el magnesio; productos orgánicos pequeños, como el citrato; productos inorgánicos, como el pirofosfato; aniones o macromoléculas, como las proteínas de Tamm-Horsfall. Los inhibidores pueden ejercer sus efectos de varias maneras, como la inhibición de la nucleación primaria y secundaria, el crecimiento y la agregación de los cristales ⁶.

La nefrolitiasis como enfermedad sistémica:

Existe evidencia que la litiasis urinaria es una condición sistémica que conduce a enfermedad renal terminal. Se ha asociado a un riesgo incrementado para presentar hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus y síndrome metabólico ³.

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth desde hace más de 60 años y se consideró su participación en la etiopatogenia de diversas enfermedades metabólicas. La resistencia a la insulina condiciona hiperinsulinemia e

hiperglucemia, binomio que se asocia a un incremento significativo de la morbimortalidad cardiovascular, relacionado a hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes, todas vinculadas fisiopatológicamente, y que en su conjunto se les denomina síndrome metabólico ¹⁹.

La teoría metabólica sostiene que la hiperinsulinemia compensatoria resultante de la resistencia a la insulina, es el factor responsable de la hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y aterosclerosis, a través de diversos mecanismos ¹⁹.

La resistencia a la insulina depende de alteraciones de su receptor y defectos intracelulares. Se divide en tres grupos: 1) las relacionadas con la actividad del receptor (tirosincinasa y proteincinasa); 2) las involucradas en la cascada de la fosforilación y defosforilación intracelular de la serina, conocidas como MAP cinasa y 3) las responsables del efecto biológico final de la insulina. La resistencia a la insulina no es una enfermedad, es una anomalía fisiológica que, con otras alteraciones, pueden llevar al desarrollo de varios síndromes ^{19, 20}.

Hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2:

Depende de tres factores: 1) de la capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida; 2) de la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y mejorar el aprovechamiento periférico de la glucosa y 3) de la capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de insulina. Aunque la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia no tienen franca hiperglucemia, tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus en un futuro ²¹.

La estrecha relación del síndrome metabólico con el riesgo cardiovascular fue demostrado en el estudio finlandés (*Finnish Trial*), en el cual se comprobó que los pacientes sin diabetes tienen el mismo riesgo de presentar un infarto agudo al miocardio que aquellos pacientes con diabetes; por ello el ATP III considera a la diabetes mellitus como un equivalente a enfermedad coronaria; en presencia de diabetes se incrementa en 3.3 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y en caso de síndrome metabólico 2.3 veces ²².

Hipertensión arterial:

La hiperinsulinemia activa varios mecanismos: 1) aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos contorneado proximal y distal (efecto natriurético), con el incremento secundario de volumen; 2) se estimula la bomba Na-H que ocasiona alcalosis intracelular con lo que se activa el factor de crecimiento, síntesis de colágena y acúmulo de LDL con la consecuente alteración de la función endotelial; 3) la insulina tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial ya que favorece la producción de endotelina-1, bloqueando la producción de óxido nítrico y favorece las respuestas vasoconstrictoras y mitogénicas sobre el endotelio ²³.

Obesidad:

El tejido adiposo es el principal sitio de depósito de ácidos grasos en forma de triglicéridos; después de ser liberados por los adipocitos, los ácidos grasos son transportados con la albúmina y removidos rápidamente de la circulación. La lipólisis es inhibida por la insulina y estimulada por las catecolaminas, el cortisol y la hormona del crecimiento ²⁴.

Dislipidemia:

La dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad, y una alta proporción de baja densidad. La hiperinsulinemia disminuye la producción de VLDL-triglicéridos en cerca de 67% y aumenta LDL pequeñas y densas (LDL clase B) que son más susceptibles a ser oxidadas y, por lo tanto, más aterogénicas ²⁵.

Riesgo cardiovascular:

Los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con resistencia a la insulina, no sólo se relacionan con la presencia de las alteraciones en el perfil lipídico, también se relaciona con procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad que producen disfunción endotelial y contribuyen al desarrollo de placas con alto riesgo de ruptura. Las respuestas a la insulina en las paredes vasculares de animales insulino-resistentes incluyen una marcada disminución en la fosforilación del IR (receptor de insulina), de su sustrato (IRS-1), y de la quinasa del fosfatidilinositol 3 (PI3K), con actividad normal o aumentada de quinasas mitógenas como la proteína quinasa mitógeno-activada (MAPK). La insulina es incapaz de estimular la producción de óxido nítrico necesario para neutralizar el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y potencia así los efectos de los factores de crecimiento, y refuerza el desarrollo de daño endotelial.¹² La resistencia a la insulina es una enfermedad inflamatoria crónica que ocasiona daños a nivel cardiovascular, facilita el proceso fisiopatológico de la aterosclerosis y aumenta el riesgo cardiovascular. En este contexto, el tratamiento de la resistencia a la insulina debería de incluir el bloqueo de las vías inflamatorias para reducir el riesgo de desarrollo de los procesos patológicos finales ²⁶.

Daño Renal:

Desde el punto de vista renal y la asociación con litiasis renal, en un análisis retrospectivo del registro de litiasis de Dallas se encontró que inicialmente que existía una mayor prevalencia de las características del síndrome metabólico en pacientes con nefrolitiasis idiopática. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad, incremento en el peso corporal y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian a un mayor riesgo de desarrollar nefrolitiasis. A pesar del gran número de pacientes en estos estudios, no se realizaron los análisis de la composición de los litos. Sin embargo, posteriormente se determinó que la prevalencia de litiasis por ácido úrico es el tipo más común en los pacientes con DM2. Además, en otro estudio retrospectivo y transversal demostró una mayor prevalencia de litiasis por ácido úrico en pacientes obesos y con DM2. Sin embargo,

los pacientes con DM2 y un alto índice de masa corporal demostraron que fueron factores independientes para el desarrollo de nefrolitiasis ^{26, 27, 28, 29, 30}.

El trastorno metabólico que se sospecha como causal de la litiasis por ácido úrico es el pH urinario ácido. Se ha demostrado que los dos factores asociados al descenso en el pH urinario son debidos a una combinación de falla en la excreción de NH_4^+ y a un incremento neto en la excreción de ácidos ³¹.

Bajo circunstancias normales existe un balance estrecho del equilibrio ácido-base debido a una gran capacidad del tampón NH_3 , (pKa 9.2) que amortigua la mayoría de los protones. El proceso trabaja para mantener un pH urinario normal. En contraste, la excreción alterada de NH_4^+ en pacientes con litiasis idiopática requiere que la orina se amortigüe principalmente por ácidos titulables. Esto promueve que el pH urinario se torne ácido y provee un ambiente adecuado para la precipitación del ácido úrico ³².

El incremento en la producción per se, no es suficiente para ocasionar una acidez en la orina, ya que los ácidos son amortiguados por los tampones urinarios. Evidencia obtenida de pacientes con nefrolitiasis idiopática, bajo una dieta preestablecida demostraron que el pH francamente ácido en estos pacientes no se asocia a factores metabólicos, pero sí a un incremento en el peso. La producción alterada de NH_4^+ se estudió tras la administración aguda de una carga ácida, y esta intervención incremento la generación de NH_4^+ . Hallazgos similares se han demostrado en pacientes con nefrolitiasis idiopática con dietas no estandarizadas. Aún más, se ha demostrado que en personas normales, la relación del pH urinario con la razón NH_4^+ /excreción neta de ácido disminuye al aumentar los elementos que conforman el diagnóstico de síndrome metabólico, lo que indica que la generación de NH_4^+ y el bajo pH urinario, pueden ser características del síndrome metabólico ^{33, 34, 35}.

Varios estudios han demostrado que la relación entre la nefrolitiasis por ácido úrico, obesidad y resistencia a la insulina. La relación entre la resistencia periférica, el pH urinario y NH_4^+ se demostró por primera vez utilizando la pinza hiperinsulinémica euglucémica en pacientes con nefrolitiasis idiopática. Estos estudios apoyan el rol potencial de la resistencia a la insulina y la alteración en la excreción de NH_4^+ con el pH urinario ácido. Los receptores de insulina se expresan en varias porciones de la nefrona. Estudios, in vitro, han demostrado que el estímulo de la insulina tiene una función estimulante en la generación renal de NH_4^+ . Además la secreción de NH_4^+ se regula por el intercambiador NHE3 de sodio hidrógeno. Otro mecanismo posible es la competición del sustrato al substituir a los ácidos grasos libres por glutatión, característica que se encuentra incrementada en el síndrome metabólico, lo que reduce la utilización celular del túbulo proximal de glutamina e incrementa la producción renal de NH_4^+ ^{36, 37}.

Justificación

Dada la alta prevalencia en México de diabetes mellitus, y de los elementos patológicos que conforman al síndrome metabólico con la probable predisposición, de acuerdo a diversos estudios epidemiológicos con la formación de cálculos urinarios, y al gran número de pacientes atendidos dentro del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” se hace necesario tratar de establecer dicha relación en estos pacientes.

Planteamiento del Problema

Los mecanismos para el desarrollo de cálculos en las vías urinarias son complejos y no existe una única teoría que explique del todo la formación de éstos en pacientes con síndrome metabólico. Varias teorías se han propuesto como posibles explicaciones como el aumento de la excreción renal de ácido úrico, entre otros.

Por lo anterior se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la correlación entre los componentes del síndrome metabólico y la urolitiasis?

Objetivo

Identificar la asociación entre los distintos elementos identificados del síndrome metabólico definidos por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la diabetes mellitus tipo 2 con las alteraciones predisponentes de formación de cálculos urinarios.

Pacientes y Método

El estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo y observacional, y consistió en revisar los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico clínico y de imagen, de urolitiasis en el período de enero de 1988 a enero del 2010 para identificar las características clínicas y causas etiológicas así como las comorbilidades metabólicas asociadas. La información para este estudio se obtuvo de los expedientes clínicos, mediante una hoja de recolección de datos, con dicha información se creó una base de datos utilizando el programa estadístico SPSS v. 19 y se realizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y frecuencias simples), así como determinación prueba de t de Student para las variables con distribución normal y prueba de U de Mann-Whitney para las variables con distribución no normal, para verificar la diferencia de las medias entre las distintas variables de acuerdo al elemento analizado como posible asociación. Se describió al grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario y litiasis de vías urinarias por ser el modelo clásico de pacientes con nefrolitiasis

Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con expediente clínico antecedente de litiasis renal, y que contaban con estudio metabólico completo consistente en determinaciones en suero de sodio, potasio, calcio, fósforo, ácido úrico, glucosa, nitrógeno de urea, perfil de lípidos completo, pH en orina al azar, así como determinaciones en orina de 24 horas de sodio, potasio, calcio, fósforo, creatinina, glucosa o antecedente de diabetes o prediabetes, medición de la presión arterial o antecedente de hipertensión arterial, y un segundo estudio similar tras la administración oral de una carga de carbonato de calcio de al menos 1200 miligramos. Además de la determinación urinaria de ácido úrico, oxalatos y citratos, peso y talla.

Criterios de Exclusión

- Pacientes de los que no se contara con el expediente en el archivo clínico o que no se tuvieran en el expediente todos los datos necesarios para el análisis.

Resultados

Se revisaron un total de 415 expedientes de pacientes con urolitiasis de los cuales sólo 159 cumplieron con los criterios de inclusión durante el período de enero 1988 a enero 2010. Ochenta y nueve pacientes (55.9%) fueron mujeres y 70 (44.1%) hombres. La edad promedio de la muestra fue de 50.8 ± 12.9 años con una edad mínima de 18 años y un máxima de 89 años. El peso promedio fue de 71.46 ± 14.3 kg y el índice de masa corporal promedio fue de 27.78 ± 5.3 kg/mt². La edad promedio del primer evento fue de 37.75 ± 13.39 años. Ciento veintinueve pacientes (81%) presentaron recurrencias, el promedio fue de 3.41 ± 4.3 episodios. Veintisiete pacientes (16.9%) tuvieron historia familiar de litiasis con un número mayor de recurrencias, que fue de 5 ± 4.9 episodios ($p = 0.034$).

Los resultados metabólicos que comparan a los pacientes con litiasis renal se muestran en la tabla 1.

| | Sin Síndrome Metabólico Media \pmDE (n= 99) | Síndrome Metabólico Media \pmDE (n= 60) | p |
|--|---|---|----------|
| calcio sérico (mg/dl) | 9.83 \pm 1.72 | 9.47 \pm 1.19 | 0.1557 |
| fósforo sérico (mg/dl) | 3.31 \pm 0.58 | 3.28 \pm 0.64 | 0.7616 |
| creatinina sérica (mg/dl) | 1.22 \pm 1.26 | 1.11 \pm 0.47 | 0.5116 |
| calcio urinario (mg/volumen/d) | 181.37 \pm 130.12 | 188.95 \pm 132.46 | 0.7241 |
| fósforo urinario (mg/volumen/d) | 541.26 \pm 251.93 | 558.81 \pm 254.42 | 0.6711 |
| sodio urinario (mg/volumen/d) | 226.35 \pm 157.92 | 153.41 \pm 66.66 | 0.3938 |
| ácido úrico urinario (mg/volumen/d) | 442.07 \pm 238.62 | 413.47 \pm 232.45 | 0.4606 |
| oxalatos orina (mg/volumen/d) | 28.10 \pm 14.79 | 32.97 \pm 16.75 | 0.0575 |
| citratos orina (mg/volumen/d) | 310.37 \pm 291.82 | 377.53 \pm 335.14 | 0.1857 |
| calcio urinario post carga (mg/volumen/d) | 219.82 \pm 153.69 | 225.88 \pm 162.72 | 0.1627 |
| fósforo urinario post carga (mg/volumen/d) | 420.35 \pm 222.14 | 390.01 \pm 230.68 | 0.9284 |
| pH urinario | 6.38 \pm 0.75 | 5.97 \pm 0.785 | 0.7199 |

Tabla 1

En la tabla 2 se analizan los resultados metabólicos de pacientes con índice de masa corporal correspondiente a obesidad.

| | (IMC > 30 kg/mt ²) | p* |
|--|-----------------------------------|--------|
| calcio sérico (mg/dl) | 9.51 ± 0.93 | 0.9224 |
| fósforo sérico (mg/dl) | 3.18 ± 0.58 | 0.9090 |
| creatinina sérica (mg/dl) | 1.07 ± 0.40 | 0.950 |
| calcio urinario (mg/volumen/d) | 213.55 ± 152.23 | 0.9010 |
| fósforo urinario (mg/volumen/d) | 401.54 ± 269.93 | 0.7886 |
| sodio urinario (mg/volumen/d) | 159.03 ± 61.11 | 0.8225 |
| ácido úrico urinario (mg/volumen/d) | 419.82 ± 217.25 | 0.9619 |
| oxalatos orina (mg/volumen/d) | 35.87 ± 20.77 | 0.7958 |
| citratos orina (mg/volumen/d) | 409.52 ± 377.23 | 0.8657 |
| calcio urinario post carga (mg/volumen/d) | 225.73 ± 174.46 | 0.9845 |
| fósforo urinario post carga (mg/volumen/d) | 401.54 ± 269.93 | 0.5511 |
| pH urinario | 5.97 ± 0.79 | 0.7814 |

*vs pacientes sin síndrome metabólico

Tabla 2

Los diagnósticos etiológicos de la litiasis en la población estudiada se encontraron los siguientes datos.

| Diagnóstico | Sin Síndrome metabólico (n= 99) | | Con Síndrome metabólico (n= 60) | | P |
|-----------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|------|
| | Número | % | Número | % | |
| Hipocitraturia | 47 | 47.7% | 27 | 46.6% | 0.76 |
| Hiper calciuria absortiva | 34 | 34.3% | 25 | 31.1% | 0.35 |
| Infección de vías urinarias | 34 | 33.4% | 15 | 24.6% | 0.21 |
| Hiper calciuria renal | 13 | 13.1% | 8 | 13.1% | 0.96 |
| Hiper oxaliuria | 9 | 9.09% | 8 | 13.1% | 0.40 |
| Hiper calciuria idiopática | 10 | 10.1% | 4 | 6.6% | 0.45 |
| Hiper uricosuria | 10 | 10.1% | 3 | 4.9% | 0.25 |
| Estudio normal | 12 | 12.1% | 5 | 8.2% | 0.45 |

Tabla 3

En el grupo de estudio total se evaluó la diferencias de las medias entre los pacientes sin y con síndrome metabólico tomando como referencia de comparación los diagnósticos de hipertensión arterial, índice de masa corporal (sobrepeso y obesidad), y peso para analizar la concentración de calcio sérico, calcio urinario, calcio urinario post carga,

concentración de ácido úrico urinario, citratos urinarios, oxalatos urinarios y pH urinario, no encontrando en dicho análisis diferencias significativas entre las distintas comparaciones.

De los 159 pacientes estudiados se encontró que los componentes del síndrome metabólico fueron las comorbilidad más frecuente. En la siguiente tabla se observan la distribución de los mismos, así como otras patologías encontradas.

| Enfermedad | Número | % |
|--------------------------|--------|--------|
| Hipertensión arterial | 52 | 32.7% |
| Diabetes mellitus | 48 | 30.18% |
| Trastorno anatómico | 13 | 8.20% |
| Inmovilización | 7 | 4.40% |
| Cirrosis hepática | 5 | 3.14% |
| Diarrea crónica | 3 | 1.88% |
| Colitis ulcerosa crónica | 2 | 1.25% |
| Tuberculosis | 2 | 1.25% |
| Enfermedad de Cröhn | 1 | 0.63% |

Tabla 4

Cincuenta y nueve pacientes presentaron diagnóstico de diabetes mellitus así como de síndrome metabólico de acuerdo al criterio establecido para el diagnóstico propuesto por la AACE, de ellos 31 (52.5%) hombres y 28 (47.45%) fueron mujeres. La edad promedio de la muestra fue de 54.28 ± 9.53 años, con una edad mínima de 28 años y una edad máxima de 72 años. El peso promedio fue de 77.48 ± 13.46 kilos ($p = 0.001$), y el índice de masa corporal promedio fue de 30.17 ± 4.86 kg/mt² ($p = 0.001$). La edad promedio de presentación del primer evento fue de 41.39 ± 12.36 años ($p = 0.011$), con un promedio de recurrencias de 4.08 ± 5.90 episodios ($p = 0.13$). Ocho (13.3%) de estos pacientes tuvieron historia familiar de litiasis renoureteral. En éstos el número de recurrencias fue de 5.25 ± 6.64 episodios. ($p 0.60$)

Los componentes del síndrome metabólico y diabetes encontrados en los pacientes que cumplieron con los criterios para su diagnóstico se obtuvieron los siguientes resultados

| Enfermedad | Número | % |
|--|--------|-------|
| Índice de masa corporal ≥ 25 kg/mt ² | 56 | 93.3% |
| Diabetes / Intolerancia carbohidratos | 48 | 80% |
| Triglicéridos > 150 mg/dL | 39 | 65% |
| Hipertensión Arterial ≥ 130 mm Hg / ≥ 85 mm Hg | 37 | 61.6% |
| Colesterol HDL mg/dl < 40 hombres, < 50 mujeres | 15 | 25% |

Tabla 5

Así mismo, entre las comorbilidades en los pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico halladas se encontraron las siguientes:

| Enfermedad | Número | % |
|--------------------------|--------|------|
| Trastorno anatómico | 3 | 5% |
| Inmovilización | 1 | 1.7% |
| Cirrosis hepática | 2 | 3.3% |
| Colitis ulcerosa crónica | 1 | 1.7% |
| Tuberculosis | 1 | 1.7% |

Tabla 6

Veintiséis (16.3%) pacientes tuvieron el diagnóstico de hiperparatiroidismo. De ellos, 24 ya se les había realizado intervención quirúrgica para resolución del hiperparatiroidismo. Diecinueve (73.1%) fueron mujeres y 7 (26.9%) fueron hombres. La edad promedio de la muestra fue de 47.69 ± 13.73 años ($p = 0.7208$), con una edad mínima de 19 años y una edad máxima de 72 años. El peso promedio fue de 69.30 ± 10.93 kilos ($p = 0.60$), y el índice de masa corporal promedio fue de 27.91 ± 4.63 kg/mt² ($p = 0.15$). La edad promedio de presentación del primer evento fue de 35 ± 13.57 años ($p = 0.98$), con un promedio de recurrencias de 3.27 ± 2.45 episodios ($p = 0.69$). Cinco (19.2%) de estos pacientes tuvieron historia familiar de litiasis renoureteral. En ellos el número de recurrencias fue de 4.03 ± 1.87 episodios. ($p 0.835$).

Al evaluar los resultados metabólicos del grupo de pacientes con hiperparatiroidismo y comparándolos con el grupo de pacientes sin síndrome metabólico se encontraron los siguientes hallazgos

| | Hiperparatiroidismo (\pm DE) | P* |
|--|---------------------------------|--------|
| calcio sérico (mg/dl) | 9.89 ± 1.21 | 0.8381 |
| fósforo sérico (mg/dl) | 3.05 ± 0.75 | 0.1032 |
| creatinina sérica (mg/dl) | 1.11 ± 0.51 | 0.4942 |
| calcio urinario (mg/volumen/d) | 192.62 ± 158.9 | 0.7400 |
| fósforo urinario (mg/volumen/d) | 548.35 ± 233.5 | 0.8924 |
| sodio urinario (mg/volumen/d) | 148.81 ± 55.43 | 0.2442 |
| ácido úrico urinario (mg/volumen/d) | 404.17 ± 290.1 | 0.5408 |
| oxalatos orina (mg/volumen/d) | 27.48 ± 18.24 | 0.8732 |
| citratos orina (mg/volumen/d) | 267.04 ± 265.64 | 0.4698 |
| calcio urinario post carga (mg/volumen/d) | 167.88 ± 150.4 | 0.1213 |
| fósforo urinario post carga (mg/volumen/d) | 356.79 ± 210.8 | 0.1785 |
| pH urinario | 7.2 ± 0.41 | 0.0001 |

*versus pacientes sin síndrome metabólico

Tabla 7

Los diagnósticos etiológicos de la litiasis en la población con hiperparatiroidismo estudiada se encontraron los siguientes datos.

| Diagnóstico | Hiperparatiroidismo | | P |
|-----------------------------|---------------------|------------|--------|
| | Número | Porcentaje | |
| Hipercalciuria absortiva | 25 | 96% | <0.001 |
| Hipocitraturia | 14 | 53.8% | 0.56 |
| Infección de vías urinarias | 15 | 57% | 0.03 |
| Hipercalciuria renal | 8 | 30.7% | 0.03 |
| Hiperoxaliuria | 2 | 7.06% | 0.82 |
| Hipercalciuria idiopática | 4 | 14.12% | 0.44 |
| Hiperuricosuria | 3 | 11.5% | 0.21 |
| Estudio normal | 5 | 19.3% | 0.34 |

*versus pacientes sin síndrome metabólico

Tabla 8

En 15 pacientes se documentó la paratohormona preoperatoria con un valor promedio de 394.73 ± 1465.86 pg/ml y en 14 pacientes se obtuvo un valor en algún momento posterior a la cirugía de 94.36 ± 36.66 pg/ml. Es de tomar en cuenta que por el plazo de tiempo del estudio, se utilizaron al menos dos métodos distintos de laboratorio para la medición de la PTH.

Al analizar los datos de infecciones de las vías urinarias se encontró que en cuarenta y nueve pacientes de los 159 se documentó por urocultivo un proceso infeccioso (30.8%). Treinta y dos (20.12%) mujeres y 17 (10.69%) hombres El agente infeccioso más frecuente fue la *Escherichia coli* en el 18.9% de todos los casos documentados. La tabla 4 muestra la frecuencia y distribución de los distintos microorganismos encontrados.

| Microorganismo | Frecuencia | % |
|----------------------------------|------------|--------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 6 | 3.8% |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 9 | 5.7% |
| <i>Escherichia coli</i> | 30 | 18.9% |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 0.6% |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 0.6% |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 | 0.6% |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> | 1 | 0.6% |
| <i>Streptococcus epidermidis</i> | 1 | 0.6% |
| Sin infección vías urinarias | 109 | 68.6% |
| Total | 159 | 100.0% |

Tabla 9

Al analizar el tratamiento para la urolitiasis de los pacientes sin síndrome metabólico 64 (40.25%) pacientes no recibieron tratamiento, 39 (24.5%) recibieron tratamiento combinado de video endoscopia y litotricia; 23 (14.5%) recibieron tratamiento combinado de cirugía y litotricia; 16 (10.1%) recibieron tanto tratamiento quirúrgico, endoscópico y litotricia; y 17 (10.7%) solo recibieron tratamiento con litotricia. El número promedio de sesiones de litotricia fue de 2.24 ± 3.15 .

Mientras que en los pacientes con síndrome metabólico 18 (20.12%) no recibieron tratamiento, 15 (25%) recibieron tratamiento combinado de video endoscopia y litotricia, 11 (18.3%) recibieron tratamiento con video endoscopia, 9 (15%) recibieron tratamiento con cirugía y litotricia y 6 (10%) recibieron tratamiento combinado de video endoscopia, cirugía y litotricia. El número promedio de sesiones de litotricia fue de 2.32 ± 3.74 .

En los pacientes con hiperparatiroidismo 5 (19.2%) no recibieron tratamiento, 7 (26.9%) recibieron tratamiento combinado de video endoscopia y litotricia, 2 (7.7%) recibieron tratamiento con video endoscopia, 7 (26.9%) recibieron tratamiento con cirugía y litotricia y 4 (15.4%) recibieron tratamiento combinado de video endoscopia, cirugía y litotricia. El número promedio de sesiones de litotricia fue de 3.56 ± 5.31 .

Discusión

La urolitiasis es una enfermedad multifactorial en la que se han implicado aspectos epidemiológicos, raciales, geográficos y hereditarios de las poblaciones estudiadas. Se describen como factores de riesgo para urolitiasis hipercalciuria, hiperuricosuria, el volumen urinario, la dieta y los factores genéticos, y más recientemente, hipertensión, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

En este estudio se encontró que la proporción de hombres a mujeres es de (1.2:1). Típicamente se menciona que la prevalencia es mayor en hombres en edades tempranas y después de los 65 años hay una equiparación en ambos sexos, sin embargo, en estudios descritos en Australia y Portugal se menciona que la prevalencia es similar a los hallazgos encontrados ^{5,32}. Por otro lado, en los resultados encontrados del primer evento es similar a otras series, donde se describe que la edad de aparición es en el intervalo de 25 a 35 años, con incremento en la prevalencia de acuerdo a incremento en la edad ^{32,33,34}. De manera interesante se observa que los pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo presentaron el primer evento a una edad mucho más temprana que los pacientes con síndrome metabólico y que los pacientes sin síndrome metabólico. Siendo el hiperparatiroidismo probablemente el factor de riesgo para inicio más temprano para desarrollar litiasis renal. Todos los grupos presentaron una media de índice de masa corporal equivalente a sobrepeso y 28 pacientes del total tuvieron obesidad. Se sabe que tienen un mayor riesgo para desarrollar litiasis por ácido úrico, sin embargo la hiperuricosuria no se encontró como la principal alteración metabólica fue la mayor excreción de calcio urinario y oxalatos, aunque sin alcanzar significancia estadística.

El antecedente familiar de urolitiasis fue de 16.9%. En un estudio publicado sobre la prevalencia en una muestra de Yucatán se encontró que hasta el 28% de los sujetos encontrados presentaron antecedentes familiares. Como se ha reportado, el antecedente familiar predispone a un mayor número de recurrencias, en este estudio se encontró una diferencia significativa entre los pacientes con y sin historia familiar³⁴. Esta significancia se pierde en el grupo de pacientes con síndrome metabólico y en pacientes con hiperparatiroidismo probablemente debido a que la enfermedad de base modifica los factores para el desarrollo de litos.

Tanto la hipertensión arterial, como la obesidad, fueron las dos patologías más frecuentes que conforman algunos de los criterios del síndrome metabólico que se encontraron en la muestra estudiada. Se ha planteado la hipótesis que con la hipertensión hay una alteración en el manejo de calcio urinario lo que predispone a una mayor hipercalciuria como probable causa de la litiasis, Sin embargo también puede suceder que el daño renal ocasionado por la nefrolitiasis favorezca al desarrollo de hipertensión ^{12,35}. La obesidad aumenta también la excreción de calcio. Se ha encontrado en estudios de pinzas euglucémica hiperinsulinémica una mayor excreción de calcio en pacientes obesos, por mecanismos aún no descritos ¹⁰. Por otro lado, en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes se presentan consistentemente un descenso en el pH urinario, que en condiciones ideales, favorece la saturación de las sales de ácido úrico urinario y favorece

su precipitación. La resistencia a la insulina producen a nivel renal un trastorno en la producción de NH_3^+ que se traduce en una orina ácida. Estos hallazgos descritos como diátesis gotosa, desde 1985 resaltan la formación de cálculos de ácido úrico y/o de calcio en pacientes con resistencia a la insulina ^{8, 26, 44}. Llama la atención la tendencia general del pH urinario menor en los pacientes con síndrome metabólico y una mayor excreción no significativa de ácido úrico en la recolección de orina de 24 horas.

Sería de mucho interés contar con el análisis bioquímico de los litos de todos los pacientes con nefrolitiasis. Sin embargo sólo se estudiaron 9 litos, de los cuales uno de ellos fue de ácido úrico, 6 de oxalato de calcio, uno de fosfato cálcico y uno de oxalato de calcio con hidroxapatita.

Al igual que en otros estudios epidemiológicos, se observó que las alteraciones más frecuentes observadas como trastornos metabólicos que predisponen a la nefrolitiasis fue la hipocitraturia en el grupo general y en los pacientes con síndrome metabólico, mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo fue el segundo factor de riesgo, siendo la hipercalciuria la que tuvo la mayor frecuencia ^{34,37}.

El análisis bioquímico de los pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo no se encontraron diferencias estadísticas excepto por el pH urinario y el calcio urinario post carga. Vale la pena mencionar que 24 (92%) pacientes ya habían sido operados, por lo que los hallazgos urinarios pueden no corresponder a los cambios observados en hiperparatiroidismo, sino más bien a los trastornos del metabólicos subyacentes que predisponen a la formación de litiasis urinaria. Sin embargo los valores de calcio sérico y urinario precarga fueron mayores, mientras que el valor sérico de fósforo fue menor al compararlos con los otros dos grupos, hallazgos que son compatibles con el hiperparatiroidismo de estos pacientes

Los casos en que se documentó en el expediente hiperparatiroidismo involucra al 16% de toda la muestra analizada. Frecuencia muy superior a la reportada por Peres (3%) en pacientes de Brasil ³⁸.

La hiperoxaliuria se encontró en porcentajes menores a los reportados en otras series, yendo en frecuencia desde el 10% hasta el 45% de los casos. Probablemente la dieta sea el factor determinante de estos hallazgos ^{39,40}.

Entre las otras condiciones subyacentes encontradas que pudieran predisponer a la formación de cálculos urinarios (inmovilización, cirrosis hepática, diarrea crónica, colitis ulcerosa crónica, tuberculosis y enfermedad de Cröhn), la frecuencia encontrada es muy baja, por lo que se deduce que las alteraciones metabólicas subyacentes son los elementos más importantes en la etiopatología de la formación de litiasis urinaria.

Los casos documentados con infección de vías urinarias correspondió a un 30.8% de todos los casos. Otras series han reportado frecuencias desde el 8% hasta arriba del 70%, afectando principalmente a población pediátrica.

Cabe resaltar que se ha puesto en duda la definición del síndrome metabólico como tal ya que existen diferentes definiciones que se basan en criterios ambiguos o poco claros, y los puntos de corte utilizados para definir los niveles anormales de los componentes individuales parecen arbitrarios e ignoran la continuidad en el riesgo asociado con la glucosa, la presión arterial y los niveles de lípidos. Un número de mecanismos potenciales que contribuyen a la patogenia de este síndrome incluyen la programación fetal, alteraciones en la homeostasis del sistema de estrés, y el desarrollo de un estado proinflamatorio y protrombótico como resultado de la producción de citoquinas y / o la desregulación del tejido adiposo excesivo. Por ello, y como en distintos estudios se ha planteado, pareciera mejor buscar la asociación entre la urolitiasis con las distintas alteraciones metabólicas que suelen utilizar en el diagnóstico del síndrome metabólico ^(10, 12, 35, 36, 44).

Conclusiones

Las características epidemiológicas de la muestra estudiada con litiasis urinaria son muy similares a los estudios realizados en otras regiones del mundo, principalmente los cambios metabólicos de hipocitraturia e hipercalciuria.

Aunque los trastornos urinarios en el grupo de pacientes con síndrome metabólico no alcanzaron una significancia estadística, hubo una clara tendencia a presentar mayor hipercalciuria, así como un pH urinario menor. Estos hallazgos son compatibles con los cambios observados en pacientes con síndrome metabólico y diabetes.

La historia familiar de litiasis urinaria predispone de manera significativa a presentar un mayor número de episodios de recurrencia, mientras que el diagnóstico de hiperparatiroidismo predispuso a la aparición del primer evento de litiasis urinaria a una edad más temprana.

Limitantes y recomendaciones

El número limitado de pacientes incluidos en la serie, así como su naturaleza retrospectiva plantea limitaciones inherentes al tipo de estudio que limitan la interpretación de la etiología y los factores asociados a la litiasis urinaria.

Se recomienda plantear la realización de un estudio prospectivo con casos y controles, para poder determinar con mayor poder estadístico los hallazgos reportados en la literatura y los encontrados en este estudio. Así mismo sería de vital importancia establecer rutinariamente la composición de los cálculos urinarios para tener más elementos de juicio que aclaren las ideas surgidas por este trabajo.

Referencias

1. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34:287-93
2. M.S. Pearle, E.A. Calhoun and G.C. Curhan, Urologic diseases in America project: urolithiasis, *J Urol* 2005;173: 848-857
3. Soucie J, Coates R, McClellan W, et al. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol* 1996;143:487-95.
4. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994; 46: 893–99.
5. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2008;35:369-91,
6. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.
7. W.O. Ekeruo, Y.H. Tan, M.D. Young, P. Dahm, M.E. Maloney and B.J. Mathias et al., Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients, *J Urol* 2004;172:159-163
8. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K: Low urine pH: A novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:883 –888
9. Heinig M, Johnson RJ: Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:1059 –1064
10. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455 –462
11. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230 –1235,
12. Obligado SH, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *Am J Hypertens.* 2008;21:257-264.
13. Mente A, Honey RJ, McLaughlin JM, et al. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2567–75.
14. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005; 67: 685–90
15. Dhar M, Denstedt JD. Imaging in diagnosis, treatment, and follow-up of stone patients. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2009; 16:39-47
16. Heneghan JP, McGuire KA, Leder RA, et al. Helical CT for nephrolithiasis and ureterolithiasis: comparison of conventional and reduced radiation-dose techniques. *Radiology.* 2003;229:575–580.
17. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006;69:1313–1318
18. Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med.* 1975; 6;292(10):497-500.
19. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol.* 2008;23:503-6..

20. Pak CY. Pharmacotherapy of kidney stones. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jun; 9 (9): 1509-18
21. Nouvenne A, Meschi T, Guerra A et al. Diet to reduce mild hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium oxalate stone formation: a pilot study. *Urology* 2009; 73: 725–730, 730 e1
22. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Shafiee MA, Davids MR, Halperin ML. Recurrent uric acid stones. *QJM*. 2005 Jan;98(1):57-68.
23. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2009 Nov;24(11):2129-35.
24. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol*. 2008 Mar;28(2):181-91.
25. Sayer JA. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;110(2):e37-43.
26. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:468–69.
27. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65:386–92
28. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Shafiee MA, Davids MR, Halperin ML. Recurrent uric acid stones. *QJM*. 2005 Jan;98(1):57-68.
29. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 May;17(3):304-9
30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415–1428.
31. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003 Mar;61(3):523-7.
32. Abdel-Halim RE. Urolithiasis in adults. Clinical and biochemical aspects. *Saudi Med J*. 2005 May;26(5):705-13.
33. Morton AR, Iliescu EA, Wilson JW. Nephrology: Investigation and treatment of recurrent kidney stones. *CMAJ*. 2002 Jan 22; 166 (2): 213-8.
34. Medina-Escobedo M, Zaidi M, Orozco-Rivadeneira S, Real-de-León E. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Publica Mex*. 2002; 44: 541–5
35. Obligado SH, Goldfarb DS: The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: A review. *Am J Hypertens* 2008;21: 257–264,
36. Cirillo M & Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: Results from a population-based study. *J Hypertens* 1988;4: S485–S486.
37. Villanueva-Jorge, S., Medina-Escobedo, M.M. and Arcos, A. Excreción de oxalatos y citratos en adultos con litiasis urinaria. *Bioquimia*, 2007;32:134-140
38. Peres L. A, Molina A, Galles M. Investigation of patients with urolithiasis in a specific region, *Clin Urol*, 2003; 29:217-220.
39. Shinghal R, Chang S. Asian American kidney stone formers demonstrate unique metabolic risk factors: an analysis of 3 ethnic groups. *J Urol* 2009;181:518
40. Heilberg IP. Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:117-23

41. Vega ME, González MC, Castro-Abreu T. Características clínico-epidemiológicas de la litiasis renal Comunidad Manzanillo 2006-2007. *Rev Haban Cienc Med* 2009;8:52-64.
42. Pak, CYC, Skurla, C & Harvey, J: Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol* 1985 134:867–870
43. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304