



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y UROLITIASIS  
RECURRENTE EN UNA COHORTE CON ALTO RIESGO DE LITIASIS

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:  
CYNTHIA GARCÍA SÁNCHEZ

TUTOR:  
JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN.

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2017.



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.

A mi familia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad renal crónica (ERC), la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y la urolitiasis son entidades clínicas frecuentes con un impacto socioeconómico importante. La urolitiasis esta bien identificada como un factor de riesgo cardiovascular y de ERC, independientemente de la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones anatómicas urinarias y número de eventos obstructivos urinarios. Sin embargo, se desconoce si alcanzar las metas de tratamiento, determinadas por parámetros bioquímicos urinarios, en la población común, previene el desarrollo de ERC.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre las determinaciones de volumen urinario, calciuria, sodio urinario, oxaluria, uricosuria y citraturia, el riesgo de urolitiasis recurrente y la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada en una cohorte de sujetos con alto riesgo de litiasis de repetición.

**Metodología:** Fueron incluidos los pacientes pertenecientes a la clínica de urolitiasis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del periodo de 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016 que contaran con al menos 3 determinaciones volumen urinario, calciuria, sodio urinario, oxaluria, uricosuria y citraturia.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total 94 sujetos. Los diagnósticos metabólicos más frecuentes fueron hipercalciuria absorptiva e hipocitraturia. Hubo 42 sujetos (45%) en los que se encontraron 3 causas de litiasis (hipercalciuria absorptiva con hipocitraturia e hiperuricosuria o hiperfosfaturia).

**Conclusiones:** Los resultados no mostraron una asociación en entre las determinaciones de bioquímica urinaria y el riesgo de recurrencia de litiasis, aunque se pudo observar una tenencia de niveles más bajos de calcio urinario y más elevados de volumen urinario en los pacientes que no presentaron recurrencia en el seguimiento por la clínica de litiasis. En cuanto al deterioro de la función renal, el único parámetro bioquímico que resultó favorable fue la persistencia de niveles de citratos urinarios por arriba de 250 mg/dL durante el seguimiento.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
POBLACIÓN EN ESTUDIO	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
PROCEDIMIENTOS	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41

## **Introducción**

La enfermedad renal crónica (ERC), la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y la urolitiasis son entidades clínicas frecuentes con un impacto socioeconómico importante.

La ERC esta definida como la presencia de anormalidades de la estructura renal presentes durante al menos 3 meses con implicaciones para la salud. Mientras que la ERCT se define como una tasa de filtrado glomerular menor a  $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$  en ausencia de reversibilidad, con la consecuente necesidad de terapia sustitución de la función renal (1). Ambas entidades constituyen un problema de salud pública a nivel mundial, representan una causa frecuente de mortalidad, su incidencia y prevalencia han aumentado exponencialmente en los últimos años y varían sustancialmente entre países y regiones de todo el mundo. Desafortunadamente, de acuerdo a datos del United States Renal Data System Annual Data Report (USRDS) 2014, nuestro país ocupa el primer lugar en incidencia mundial de ERCT con 458 casos por millón de habitantes (2).

Las causas de ERC y ERCT son múltiples, según datos de USRD de 1996 a 2014 las principales causas en orden decreciente fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulonefritis y enfermedad renal poliquística del adulto, el 0.2% del total de pacientes que iniciaron hemodiálisis en ese periodo de tiempo presentó urolitiasis como causa de la ERCT a una mediana de edad de 65 años (2).

La urolitiasis también es una entidad común, cuya frecuencia ha aumentado en los últimos 40 años. Se trata de una enfermedad caracterizada por la formación de cálculos o litos dentro de los túbulos renales o el sistema colector, aunque es frecuente encontrar estos cálculos en otros sitios como ureteros o vejiga (3). De acuerdo a estadísticas americanas, 1 de cada 11 personas presentará 1 episodio de urolitiasis antes de los 70 años de edad, lo que representa una prevalencia del 8.8% en la población general, siendo del 10.6% en hombres y del 7.1% en mujeres (4). La historia natural de la enfermedad esta caracterizada por la recurrencia con tasas estimadas hasta del 50% a 5 años que se asocian a una elevada morbilidad y altos costos económicos (5). En nuestro país no existen estudios epidemiológicos al respecto. Hasta el momento, la prevalencia reportada por Otero, et al. en 1995 fue del 4/100,000 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Otros estudios más recientes han reportado prevalencias tan altas como del 11.3% en estados como Yucatán (6,7).

Parece ser que este aumento de la prevalencia mundial y local va de la mano con factores de riesgo ambientales como el aumento de la temperatura global. En un modelo realizado para estimar proyecciones del riesgo de urolitiasis en el año 2050 se observó que este riesgo aumentará significativamente a la par de la temperatura global en el mismo año (8). Estos resultados nos permiten comprender el comportamiento e impacto epidemiológico que tendrá esta entidad en los próximos años.

Adicionalmente, la urolitiasis esta bien identificada como un factor de riesgo cardiovascular y de ERC, independientemente de la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones anatómicas urinarias y número de eventos obstructivos urinarios (9). Establecer esta relación no ha sido fácil. En los últimos años, la discusión se ha centrado en establecer el papel de los diferentes mecanismos de daño renal presentes en la urolitiasis en la fisiopatogenia de la ERC. Hasta el momento la evidencia nos sugiere que episodios repetidos de obstrucción, la composición del lito, el número de procedimientos urológicos, la presencia de pielonefritis crónica y la existencia de otras comorbilidades pueden explicar parcialmente la relación de esta entidad con el desarrollo de ERC (10). Esta relación ha quedado bien evidenciada en varias cohortes de pacientes con RR que varían entre 1.6 -2.9 (IC 95%) de acuerdo a la serie revisada.

Para evitar este desenlace, únicamente contamos con estrategias que previenen el riesgo de recurrencias con resultados parciales, estas estrategias se limitan a aumentar el volumen urinario, control dietético, el uso de tiazidas y suplementos de citratos sin que existan al momento estudios que demuestren de forma cuantitativa mediante el estudio de la bioquímica urinaria el efecto de estas estrategias en el desarrollo de ERC.

### **Patogénesis de la urolitiasis.**

La composición de los litos renoureterales varía de acuerdo a la ubicación geográfica y la predisposición genética de la población. En el mediterráneo y

oriente medio el 70% de los litos esta compuesto de ácido úrico, mientras que en Norteamérica aproximadamente el 75% de los cálculos renales contienen oxalato de calcio, 10% están compuestos de ácido úrico puro, 10 a 25% de fosfato de amonio y magnesio (estruvita) y solo 2% de cistina (11).

De forma arbitraria podemos clasificar los cristales que forman los litos renoureterales en 5 grupos: sales de calcio, purinas, estruvita, cistina y aquellos secundarios al uso de fármacos. Las sales de calcio pueden estar presentes en los litos en forma de oxalato de calcio, oxalato de calcio y fosfato de calcio o únicamente fosfato de calcio. Existen dos formas de cristales oxalato de calcio, el monohidrato (whewelita) y dihidratado (whedelita), estos difieren en su estructura y apariencia microscópica lo que tiene implicaciones fisiopatológicas importantes. Por su parte, los cristales de fosfato de calcio más comunes son apatita, hidroxiapatita, brushita (fosfato ácido de calcio) whitlockita (ortofosfato de calcio), y el fosfato octacálcico. Los litos también pueden estar compuestos de purinas entre los que se encuentran el ácido úrico, ácido úrico dihidratado, urato monohidrato monosódico, urato ácido amónico, xantina y 2-8-dihidroxiadenina. Los cristales de estruvita son comunes en mujeres con infecciones de vías urinarias recurrentes y orinas alcalinas, mientras que los cristales de cistina son exclusivos de pacientes con cistinuria (11).

## **Formación del lito.**

El mecanismo fisiopatológico para la formación de los litos renoureterales es complejo y poco comprendido. El proceso inicia con la precipitación de una sal en una solución saturada, lo que forma un cristal (nucleación). El subsecuente crecimiento del cristal y su agregación a otras sales, iones o estructuras celulares presentes en la orina permite continuar el proceso de nucleación y su adherencia al epitelio túbulo-pélvico, lo que a su vez, favorece el crecimiento epitaxial del lito (12).

Los litos renoureterales se forman en una orina supersaturada por los constituyentes iónicos de cada lito en particular. Por lo tanto, la supersaturación de la orina es dependiente de la actividad de iones libres de los componentes del lito y no de su concentración molar (11). Mientras que un aumento en la concentración de los componentes del lito en la orina aumenta su actividad iónica libre, otros factores la disminuyen. Por ejemplo, cuando se disuelven calcio y oxalato en agua pura la solución se satura cuando al añadir más calcio u oxalato este ya no es capaz de disolverse. Sin embargo, la orina, a diferencia del agua pura, contiene iones y moléculas que pueden formar complejos solubles con los componentes iónicos del lito, tal es el caso del citrato (12). La interacción del citrato con el calcio, por ejemplo, resulta en una disminución de su actividad iónica libre lo que permite que exista una concentración más alta de calcio en la orina de la que puede causar la formación de litos en agua pura. El pH urinario también influye en la actividad iónica libre. El nivel de actividad química iónica libre en el cual los litos no

son capaces de crecer ni disolverse se conoce como producto de equilibrio de solubilidad o límite superior de metaestabilidad. Por arriba de este nivel, la orina se vuelve supersaturada y cualquier lito presente aumentará sus dimensiones. Cuando la solución se vuelve supersaturada con respecto a una fase sólida (lito), los iones se mantienen juntos para formar una fase sólida más estable, a este proceso se le conoce como nucleación. Una nucleación homogénea se refiere a la unión de iones similares para formar cristales. La nucleación heterogénea es más común y se ve favorecida por las leyes de la termodinámica, esta ocurre cuando algunos cristales crecen adyacentes a otros cristales o sustancias presentes en la orina como células epiteliales. Un ejemplo de este tipo de nucleación es el que ocurre entre los cristales de oxalato de calcio y ácido úrico (11).

<b>Tabla 1.</b> Factores que afectan la supersaturación urinaria en la clínica.
<p><b>Tasas de excreción renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calcio</li> <li>Oxalato</li> <li>Fosfato</li> <li>Protones</li> <li>Agua</li> </ul>
<p><b>Inhibidores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Magnesio</li> <li>Citrato</li> <li>Nefrocalcina</li> <li>Osteopontina</li> <li>Proteína de Tamm-Horsfall</li> <li>Otros (pirofosfato, glicosaminoglicanos)</li> </ul>
<p><b>Promotores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido úrico, uratos</li> <li>Alteraciones en la unión del oxalato de calcio al epitelio</li> </ul>

Datos obtenidos de Schier's Disease of de Kidney. Ninth Edition. Volumen 1. Nephrolithiasis, pp 653.

Los cristales de oxalato de calcio tienen la capacidad de anclarse áreas de depósito de fosfato cálcico denominadas placas de Randall, estas zonas están localizadas en la papila renal y están compuestas de apatita. Parece ser que la apatita se origina alrededor de la porción delgada del asa de Henle, en la membrana basal del túbulo y se extiende hacia el intersticio sin ocupar el lumen tubular. En un segundo tiempo, los cristales del oxalato de calcio se unen a la placa de Randall lo que permite un crecimiento significativo del lito. Cuando los cristales de oxalato de calcio se desprenden de la placa de Randall causan lesión u obstrucción y un cuadro clínico caracterizado por hematuria y dolor (13).

### **Clasificación de la urolitiasis por etiología metabólica.**

Hasta el momento existen más de 15 categorías etiológicas de nefrolitiasis (tabla 2). Diferentes autores reportan que hasta el 60% de los pacientes cuenta con más de un diagnóstico etiológico, y solo en el 2 – 4 % de los pacientes con seguimiento y bioquímicas urinarias permanecen sin diagnóstico (12).

Los criterios para establecer el diagnóstico de cada una de estas entidades varía de acuerdo a la serie revisada. De forma consensada, la mayoría de los autores acepta que el diagnóstico de hipercalciuria se establece con valores  $> 250$  mg/24 h en hombres y  $>225$  mg/24 h en mujeres o un índice calciuria/creatinuria  $> 0.12$  mg/mg.

En la tabla 3 se muestran los criterios para el diagnóstico de cada uno de los subtipos de urolitiasis cálcica (12).

<b>Tabla 2: Prevalencia de los diferentes diagnósticos metabólicos en urolitiasis.</b>				
	<b>Seltzer and Hruska Jewish Hospital (n=587)</b>		<b>Levy et al. University of Texas Southwestern (n=1270)</b>	
<b>Categoría</b>	<b>Ocurrencia aislada (%)</b>	<b>Ocurrencia combinada (%)</b>	<b>Ocurrencia aislada (%)</b>	<b>Ocurrencia combinada (%)</b>
<b>Hipercalciuria</b>		51	-	-
Hipercalciuria absortiva	-	37	6.1	23.1
Hipercalciuria en ayuno	-	14	4.3	3.9
Hipercalciuria renal	-	1	0.3	1.3
Fosfaturia Renal	-	2	2.1	7.6
Hiperparatiroidismo primario	-	1	0.8	1.3
<b>Hiperuricosuria</b>	8	42	-	-
Nefrolitiasis cálcica hiperuricosurica	-	-	8.3	27.6
Diátesis gotosa	-	-	3.1	6.9
<b>Hipocitraturia</b>	9	34	-	-
ATR distal completa	-	-	0.08	0.16
ATR distal incompleta	-	-	0.0	1.1
Síndrome de diarrea crónica	-	-	0.2	1.8
Idiopática	-	-	3.5	24.4
<b>Hiperoxaluria</b>	8	34	-	-
Hiperoxaluria entérica	-	-	0.2	0.16
Hiperoxaluria primaria	-	-	0.0	0.4
Hiperoxaluria dietética	-	-	0.4	5.7
<b>Hipomagnesuria</b>	5	26	0.3	6.5
<b>Volumen urinario bajo</b>	26	61	1.7	13.5
<b>Sin diagnóstico</b>	-	2	-	4

n= número, %= porcentaje, ATR= Acidosis Tubular Renal. Datos obtenidos de Schier's Disease of de Kidney. Ninth Edition. Volumen 1. Nephrolithiasis, pp 644.

El diagnóstico de hiperuricosuria se establece con valores >750 mg/24 hr y 700 mg/24 para hombres y mujeres respectivamente y el de hipocitraturia < 250 mg/24 para hombres y >300 mg/24 h para mujeres (12).

La hiperoxaluria se define como la presencia de > 40 mg/24 h de oxalatos en la población general, mientras que valores de magnesio en orina < 5mg/24 hrs son considerados anormales (12). Dependiendo de la serie de casos revisados, volúmenes urinarios por debajo de 1 –1-5 L son considerados inapropiados .

**Tabla 3: Criterios diagnósticos de los diferentes subtipos de hipercalcemia.**

	CaS	PS	PTH	CaU con dieta restringida en calcio (mg/día)	CaU pre-carga o con dieta normocalcémica (*)	CaU pos-carga (*)
<b>Hipercalcemia absortiva tipo I</b>	N	N	N	>200	< 0.11	> 0.20
<b>Hipercalcemia absortiva tipo II</b>	N	N	N	<200	< 0.11	> 0.20
<b>Hipercalcemia absortiva tipo III (Fosfaturia renal)</b>	N	↓	N	>200	< 0.11	> 0.20
<b>Hipercalcemia Renal (Fuga renal de calcio)</b>	N	N	↑	>200	>0.11	V
<b>Hipercalcemia en ayuno</b>	N	N	N o ↓	>200	>0.11	V
<b>Hiperparatiroidismo primario</b>	↑	↓	↑	>200	>0.11	V

N: Normal, ↑: elevado, ↓: disminuido, V: variable, Ca: calcio, CaS: calcio sérico, CaU: calcio urinario, PS: fósforo sérico, PTH: Hormona paratiroidea, \*: mg calcio urinario/mg creatinina urinaria. Datos obtenidos de Schier's Disease of de Kidney. Ninth Edition. Volumen 1. Nephrolithiasis, pp 643-644.

## Recurrencia

El estatus de riesgo de los pacientes con urolitiasis nos permite predecir la probabilidad de recurrencia o aumento en el crecimiento del lito y la necesidad de instaurar tratamiento farmacológico.

Como se ha mencionado anteriormente el riesgo de recurrencia después de un episodio inicial es del 50% a 5 años y del 70-80% a 10 años. De la población recurrente, aproximadamente el 50% tendrá solo una recurrencia en su vida,

mientras que poco mas del 21% de la población presentará enfermedad altamente recurrente definida como 3 o más episodios en el transcurso de la vida. (14)

Algunos de los factores asociados a alta recurrencia son inicio a edad temprana, tener historia familiar de urolitiasis, la presencia de brushita o ácido úrico en los litos, la presencia de alteraciones anatómicas renales o urológicas y por su puesto enfermedades sistémicas asociadas a la formación de litos como hiperparatiroidismo primario, nefrocalcinosis, sarcoidosis o enfermedad inflamatoria intestinal, así como algunas enfermedades genéticas asociadas como cistinuria, hiperoxaluria primaria, xantinuria y fibrosis quística (15).

## **Prevención**

Las estrategias disponibles para prevenir la recurrencia de nefrolitiasis están dirigidas a disminuir la concentración urinaria de factores litogénicos como calcio y oxalato y a aumentar la concentración de inhibidores de la formación de litos como citrato. Para lograrlo se pueden establecer cambios dietéticos o tratamientos farmacológicos especializados.

Algunas de las medidas dietéticas para tal efecto incluyen el aumento en el consumo de agua, disminuir el consumo de alimentos ricos en oxalato, proteína de origen animal y otras purinas así como restringir el consumo de sal y mantener un consumo normal de calcio.

Sin embargo, la evidencia que existe hasta el momento en estudios aleatorizados es insuficiente para evaluar el beneficio de estas estrategias en la prevención de recurrencia (16).

Los diuréticos tipo tiazida disminuyen la excreción renal de calcio hasta un 50% debido, en primer lugar, a una discreta depleción de volumen que provoca un aumento compensatorio en la reabsorción de sodio a nivel proximal y, por lo tanto, de la reabsorción pasiva de calcio. El uso de tiazidas puede disminuir un 90% la incidencia de nuevos litos (aunque también hay una mejoría considerable de 50 a 65 por ciento en los pacientes tratados con placebo) (17). En un metaanálisis de cinco ensayos donde comparó el uso de diuréticos tiazídicos con el tratamiento estándar con medidas dietéticas, el tratamiento con tiazidas se asoció a una reducción significativa en el número de nuevas recurrencias de litos (RR 0.52; IC del 95%: 0.39-0.69) (18). Por lo tanto estos medicamentos se encuentran recomendados por todas las guías clínicas de manejo de urolitiasis revisadas en este trabajo. La dosis inicial de clortalidona recomendada es de 25 mg/d o su equivalente en hidroclorotiazida para minimizar las complicaciones asociadas al uso de diurético; sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dosis de 50-100 mg/d para alcanzar una disminución adecuada de los niveles de calcio urinario (17).

El citrato inhibe la formación de litos cálcicos al formar un complejo poco dissociable y muy soluble lo que disminuye la cantidad de calcio disponible para unirse al oxalato o fosfato. La excreción de citrato puede ser estimulada al

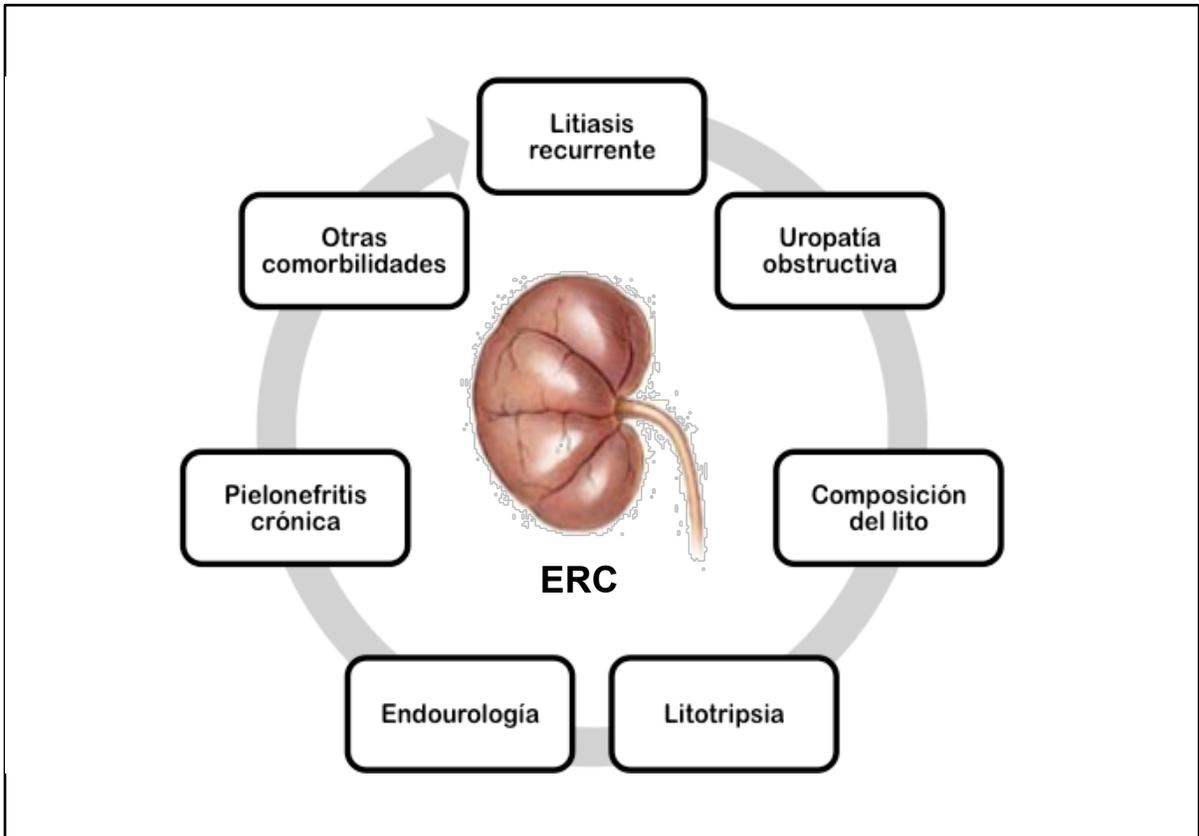
alcalinizar el plasma mediante la administración diaria de 3 a 80 mEq de citrato de potasio o bicarbonato de potasio (19).

Aunque la bioquímica urinaria característica de este padecimiento sugiere una relación entre el mecanismo de acción de estos fármacos y el tipo de litos, no existen estudios controlados, aleatorizados que relacionen el resultado de las pruebas bioquímicas con resultados favorables como la prevención de recurrencia.

### **Urolitiasis y enfermedad renal crónica**

Existe evidencia limitada que sugiere una asociación entre urolitiasis y el desarrollo de ERC. Desde el punto de vista fisiopatológico, los litos renoureterales pueden obstruir el flujo urinario lo que puede llevar a ERCT en casos raros cuando la obstrucción es bilateral (20). Sin embargo, existen otros mecanismos de daño renal mediados por la litiasis como la inflamación intersticial, las infecciones relacionadas a la presencia del cálculos como las causadas por *Proteus mirabilis*, el tratamiento de la urolitiasis por si mismo y la presencia de otras comorbilidades (10). Por ejemplo, en modelos animales se ha demostrado que las ondas de choque extracorpórea usadas en la litotripsia provocan alteraciones en la membrana basal tubular (20).

La urolitiasis también puede promover la aparición de ciertas enfermedades sistémicas como hipertensión o enfermedad arterial coronaria. Además la presencia de diabetes y síndrome metabólico se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de urolitiasis, particularmente litos de ácido úrico (10).



**Figura 1:** Mecanismos de daño renal involucrados en la relación entre urolitiasis y enfermedad renal crónica.

Estudios epidemiológicos recientes han sugerido que existe una asociación entre nefrolitiasis y una disminución de la TFGe. En estudios transversales, los pacientes que contaban con historia de litiasis renal tuvieron TFGe más bajas y una mayor prevalencia de ERC (21). Dos estudios de cohorte prospectivos del Sistema de Salud Mayo y la Red de Enfermedades Renales de Alberta (22) demostraron que las personas con diagnóstico de litiasis tienen un mayor riesgo de incidencia de ERC. Adicionalmente, en población general, se ha observado que los pacientes con sobrepeso y obesos con urolitiasis tienen TFGe menores en comparación a la población control (23).

## **Planteamiento del problema.**

La urolitiasis es un padecimiento común en México y el mundo cuya incidencia se espera aumente en los próximos años gracias a factores ambientales como la alimentación y el aumento de la temperatura global. Existe suficiente evidencia que demuestra un aumento en el riesgo de desarrollar ERC asociado a urolitiasis. Sin embargo, se desconoce si alcanzar las metas de tratamiento, determinadas por parámetros bioquímicos urinarios, en la población común, previene el desarrollo de ERC.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la asociación entre los niveles de calciuria, sodio urinario, oxaluria, uricosuria, citraturia e ingesta hídrica con la recurrencia de litiasis y disminución de la función renal en una cohorte de sujetos con alto riesgo de litiasis de repetición?

## **Justificación**

La urolitiasis es una entidad común en nuestro país, cuya recurrencia es potencialmente prevenible. Aunque a nivel mundial la urolitiasis constituye solo un 3.2% de pacientes con ERCT, estos datos podrían ser subestimados. Hasta el momento se desconoce si el desarrollo de ERC resulta prevenible mediante un adecuado control metabólico y de la ingesta hídrica. Por lo tanto, el resultado de

este estudio nos permitirá identificar aquellas acciones efectivas asociadas a un menor riesgo de litiasis o ERC en contextos clínico reales.

## **Hipótesis**

Los niveles persistentemente elevados de calciuria, sodio urinario, oxaluria y uricosuria, los niveles persistentemente bajos de citraturia, así como un volumen urinario bajo se asocian a mayor incidencia de litiasis de repetición y a una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada en pacientes con urolitiasis.

## **Objetivo General**

Determinar la asociación entre el control metabólico (volumen urinario, calciuria, sodio urinario, oxaluria, uricosuria y citraturia), el riesgo de urolitiasis recurrente y la disminución anual de la tasa de filtrado glomerular estimada en una cohorte de sujetos con alto riesgo de litiasis de repetición.

## **Objetivos específicos**

1. Determinar la asociación entre el control metabólico y el riesgo enfermedad renal crónica en una cohorte de sujetos con alto riesgo de litiasis de repetición.

2. Determinar la asociación entre el control metabólico y el riesgo de enfermedad renal crónica terminal en una cohorte de sujetos con alto riesgo de litiasis de repetición.
3. Determinar las características demográficas de la población en estudio.
4. Determinar las características antropométricas de la población en estudio.
5. Determinar el tipo de litos renales y/o el trastorno metabólico presente al momento del diagnóstico y su asociación con el riesgo de recurrencia de urolitiasis y enfermedad renal crónica.
6. Determinar el número de episodios nuevos de litiasis por paciente.
7. Determinar la coexistencia de otras comorbilidades como hipertensión, diabetes y obesidad y su asociación con el riesgo de recurrencia de urolitiasis y enfermedad renal crónica.

## **Material y métodos**

### **Diseño del estudio**

Observacional, analítico, longitudinal, de cohorte.

### **Población de estudio**

Fueron incluidos los pacientes pertenecientes a la clínica de urolitiasis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del periodo de 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016.

### **Criterios de inclusión**

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, pertenecientes a la clínica de urolitiasis.
2. Haber presentado al menos 2 episodio de litiasis.
3. Haber cumplido un seguimiento igual o mayor a 1 año.
4. Contar con al menos 3 mediciones de calcio, sodio, oxalatos, ácido úrico, citratos y albúmina en recolección de orina de 24 horas, según corresponda.

### **Criterios de exclusión**

1. No contar con un expediente clínico físico, o de laboratorio completo.
2. Pérdida del seguimiento.
3. Diagnóstico de urolitiasis secundaria a hiperparatiroidismo primario, osteoporosis u otro diagnóstico ajeno al propósito de la clínica de urolitiasis.

### **Procedimientos**

La información clínica y selección de casos fue obtenida de los sistemas de archivo del INCMNSZ: expediente físico, LABSIS<sup>®</sup>, ehCOS Clinic<sup>®</sup> y Carestream<sup>®</sup>.

Se obtuvo la lista de pacientes que acudieron a consulta de litiasis del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016. Los pacientes que cumplieron los criterios de

búsqueda fueron analizados detenidamente y se consignó aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.

De los casos seleccionados, se obtuvieron las siguientes variables para caracterizar la población:

1. Registro institucional.
2. Edad.
3. Fecha de nacimiento.
4. Género.
5. Diagnóstico metabólico (Hipercalciuria absorptiva, fuga renal de calcio, hipocitraturia, hiperoxaluria, hiperfosfaturia, hiperuricosuria) según la valoración inicial por el nefrólogo tratante.
6. Composición del lito (en caso de estar disponible).
7. Presencia de lito coraliforme (según el caso).
8. Fecha de primera consulta en clínica de litiasis.
9. Variables antropométricas en primera y última consulta de litiasis (peso, talla, índice de masa corporal IMC).
10. Tensión arterial sistólica y diastólica en primer y última consulta de seguimiento en clínica de litiasis.
11. Nivel de glucosa en primer y última consulta de litiasis.
12. Diagnóstico de diabetes al inicio o final de seguimiento.
13. Nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (según el caso) en primer y última consulta de seguimiento.

14. Niveles de creatinina sérica anuales durante el seguimiento en clínica de litiasis.
15. Perfil de litiasis anual consistente en niveles en recolección de orina de 24 h de: volumen urinario, creatinina urinaria, sodio urinario, calcio urinario precarga y poscarga de calcio vía oral (en el caso de perfil de litiasis de primera vez), fósforo urinario, ácido úrico urinario, creatinina urinaria precarga y poscarga de calcio vía oral (en el caso de perfil de litiasis de primera vez), oxalatos y citrato.
16. Determinación anual de proteínas en orina mediante proteinuria y/o albuminuria en orina de 24 h o examen general de orina.
17. Índice de calciuria/creatinuria calculado de forma anual a partir de recolección de orina de 24 h reportado en mg/mg.
18. Índice calciuria/Kg de peso calculado de forma anual a partir de recolección de orina de 24 h.
19. Índices de proteinuria/creatinuria y albuminuria/creatinuria de forma anual (en caso de contar con la información necesaria) a partir de recolección de orina de 24 h.

Las variables para evaluar el desenlaces de enfermedad renal crónica y recurrencia fueron:

1. Número de episodios antes del ingreso a clínica de litiasis.
2. Número de episodios durante el seguimiento en clínica de litiasis determinado por interrogatorio o revisión de imágenes radiológicas.

3. Número de episodios totales.
4. Presencia o ausencia de recurrencia durante el seguimiento.
5. Pérdida de masa renal.
6. Método de consignación de pérdida de masa renal (nefrectomía o gammagrama renal).
7. Tasa de filtrado glomerular estimada mediante CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

### **Análisis estadístico**

Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de Z de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Las variables con distribución normal se reportaron como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no normal se mostraron en medianas y percentil 25 y 75.

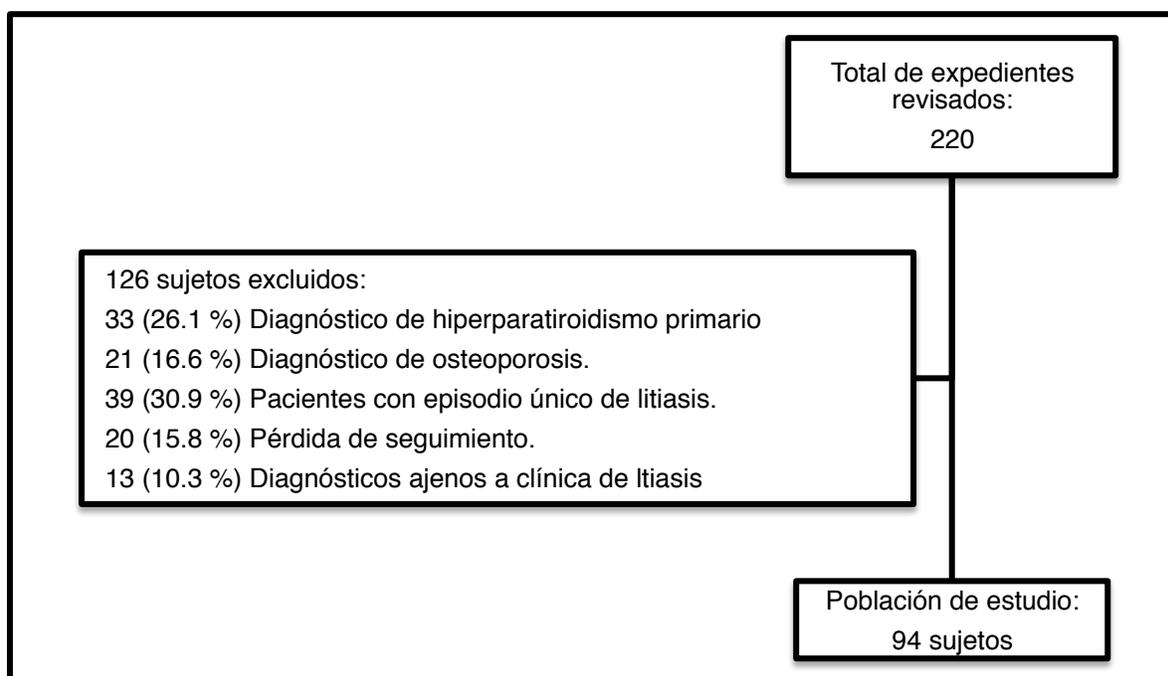
La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann - Whitney; variables categóricas se compararon mediante análisis de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. El coeficiente de Spearman se utilizó para evaluar las correlaciones entre las variables continuas. La comparación entre las variables basales y las variables al final del seguimiento se analizaron con prueba de t de Student para muestras dependientes, dada la distribución paramétrica de los parámetros evaluados.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, E.E.U.U.) y los gráficos con el programa Graphpad

5. (San Diego, CL, E.E.U.U.). Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$  a dos colas.

## Resultados

Fueron revisados 220 expedientes de sujetos activos en la consulta de litiasis del departamento de nefrología y metabolismo mineral del INCMNSZ durante el periodo 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016. Se incluyeron en total 94 sujetos. En la figura 2 se presentan las causas de exclusión.



**Figura 2.** Selección de sujetos incluidos y causas de exclusión.

En la tabla 1 se presentan las características de la cohorte al inicio de su seguimiento. Como se observa, dos terceras partes de la cohorte eran mujeres y la mayoría de ellas se encontraba entre la cuarta y sexta década de la vida. Casi una quinta parte de la cohorte contaba con el diagnóstico de DM2 al inicio del

seguimiento, con un buen control metabólico (la HbA1C inicial tuvo una mediana de 6.6% con un intervalo intercuartilar [IQR] 5.9-7.4). Casi la totalidad de los sujetos presentó una TFGe normal. En la cohorte únicamente 10 (11%) sujetos tuvieron una TFGe menor a 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>, y de ellos únicamente 3 casos tuvieron una TFGe entre 15-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. De los sujetos con ERC, la proteinuria en todos los casos fue menor de 300 mg/24 h. De toda la cohorte, solo en 35 casos (37%) se realizó una determinación de albuminuria en la primera consulta, únicamente en 3 casos se encontró albuminuria mayor a 300 mg/24h con función renal conservada. El 88% de los casos tuvo 2 o más episodios de litiasis sintomática previos a la valoración inicial en la clínica. Algunos de estos casos (n=17,18%) tuvieron 5 o más episodios de litiasis sintomática.

<b>Tabla 4. Características iniciales de la cohorte</b>	
Características, unidad (*)	<b>n= 94</b>
Mujeres, n	57 (61%)
Edad, años	49 ± 15
Diabetes Mellitus 2, n	17 (18%)
Peso, kg	69 ± 13
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26.8 ± 4.9
Glucosa, mg/dL	91 (82-97)
TA** sistólica, mmHg	120 (110-130)
TA diastólica, mmHg	80 (70-80)
Creatinina, mg/dL	0.84 (0.7-1.0)
TFGe***	92 (72 – 107)
Volumen urinario, L/24h	2.0 (1.3-2.8)
Microalbuminuria mg/24 ****	11 (6-43)
Número de episodios de litiasis sintomática previos	
2	25 (27%)
3	21 (22%)
4	18 (19%)

\* n (porcentaje), media ± desviación estándar o mediana (intervalo intercuartilar) según el tipo de variable, \*\*=Tensión arterial, \*\*\*TFGe = Tasa de filtrado glomerular estimada, calculada por CKD-EPI, \*\*\*\* Solo en 35 casos.

En la tabla 2 se muestran las causas de litiasis consignadas según la valoración inicial por el nefrólogo tratante. En 13 casos (14%) se contó con un estudio bioquímico del lito, en el restante los diagnósticos estuvieron fundamentados por el estudio de perfil de litiasis y los resultados de estudio de imagen. En todos los casos se encontró por lo menos una causa de litiasis siendo las dos más frecuentes hipercalcemia absorbible e hipocitraturia. Hubo 42 sujetos (45%) en los que se encontraron 3 causas de litiasis (hipercalcemia absorbible, hipocitraturia e hiperuricosuria o hiperfosfaturia)

<b>Tabla 5. Etiología de la litiasis consignada en la primera valoración nefrológica.</b>	
<b>Características, n, (%)</b>	<b>n= 94</b>
Hipercalcemia absorbible	59 (63)
Fuga renal de calcio	12 (13)
Hipocitraturia	60 (64)
Hiperoxaluria	18 (19)
Hiperfosfaturia	9 (10)
Hiperuricosuria	17 (18)
Litiasis coraliforme	4 (4)
Casos con 2 o más causas de litiasis	74 (79)
Hipercalcemia absorbible + Hipocitraturia	32 (34)

n= número, %= porcentaje

### **Seguimiento de la cohorte e intervenciones médicas**

La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 3.98 años (RIC 2 - 5.15) con un rango de 1 a 10 años de seguimiento.

En 53 sujetos (56%) se consignó el consumo regular de tiazidas durante por lo menos 2 años consecutivos de seguimiento. Clortalidona fue prescrita en 50

sujetos. Las dosis prescritas más frecuentes fueron 50 mg en el 53%, 25 mg en 26% y 12.5 mg en 9%.

En 51 sujetos (54%) se prescribió citrato de potasio por los menos en dos revisiones anuales. Las dosis más frecuentes de citrato de potasio fueron de 2 (15/51, 30%) y 3 gramos al día (10/51, 20%).

### **Recurrencia de litiasis.**

En la tabla 6 se muestra el número de recurrencias de episodios de litiasis, sintomática o consignada por imagen o presencia de litos. Como se observa en los datos, la mayoría de los sujetos (61, 65%) no tuvieron ningún episodio de recurrencia después del inicio de seguimiento en nuestra institución.

<b>Tabla 6. Frecuencia de episodios recurrentes de litiasis</b>		
Número de recurrencias de litiasis	Frecuencia	Porcentaje
0	61	64.9
1	20	21.3
2	7	7.4
3	5	5.3
4	1	1.1

Los factores asociados a la recurrencia de litiasis durante el seguimiento se muestran en la tabla 7. Como se aprecia en la tabla, los sujetos con mayor riesgo de recurrencia en litiasis sintomática tuvieron una menor edad, una calciuria más elevada y una mayor dosis de tiazida prescrita. En la figura 3, 4, 5 y 6, se muestran las comparaciones en las variables de volumen urinario recolectado, calciuria, sodio urinario y citraturia durante los primeros 5 años de seguimiento entre los grupos con recurrencia de litiasis y aquellos sin recurrencia.

<b>Tabla 7. Factores asociados a la recurrencia de litiasis.</b>			
<b>Característica</b>	<b>Sin litiasis recurrente (n=61)</b>	<b>Recurrencia de litiasis (n=33)</b>	<b>p</b>
Mujeres, n	39 (64%)	22 (36%)	0.39
Edad, años, $\pm$ DE	52 $\pm$ 15	45 $\pm$ 14	<b>0.19</b>
Diabetes Mellitus 2, n	11 (18%)	6 (18%)	1.00
Peso, kg, $\pm$ DE	70 $\pm$ 14	66 $\pm$ 11	0.14
Cambio ponderal de peso durante seguimiento, kg, RIC	+2.0 (-1.8 a +5.5)	+2.5 (-2.5 a +6.9)	0.90
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> , $\pm$ DE	27.2 $\pm$ 5.2	25.9 $\pm$ 4.1	0.21
TA** sistólica, mmHg, $\pm$ DE	121 $\pm$ 18	117 $\pm$ 14	0.33
TA diastólica, mmHg, $\pm$ DE	76 $\pm$ 11	74 $\pm$ 10	0.43
TFGe inicial***, RIC	90(71-102)	100 (80-112)	0.78
Promedio de Volumen urinario, L/24h, RIC	2.2 (1.6-2.8)	2.0 (1.7-2.3)	0.23
Número de episodios de litiasis sintomática previos, RIC	3 (2-4)	3 (2-4)	1.0
Promedio de sodios urinarios anuales, mEq/L, $\pm$ DE	159 $\pm$ 53	152 $\pm$ 49	0.55
Hiper calciuria absortiva, n	35 (57%)	24 (72%)	0.18
Hipocitraturia, n	38 (62%)	22 (67%)	0.82
Promedio de calciuria/creatinuria urinarios anuales, g/g, $\pm$ DE	0.12 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.08	<b>0.025</b>
Promedio de citraturia anual, mg/día, RIC	321 (192-534)	337 (212-525)	0.89
Promedio de uricosuria anual, mg/día, RIC	526 (409-660)	553 (429-628)	0.91
Promedio de oxaluria anual, mg/día, RIC	25 (20-32)	29 (24-43)	0.51
Prescripción de tiazida, n	32 (52%)	21 (63%)	0.21
Dosis de clortalidona, mg/día, RIC	25 (12.5-25)	25 (25-50)	<b>0.021</b>
Exclusión renal basal, n	13 (21%)	5 (15%)	<b>0.33</b>

\*DE=Desviación standard, RIC=Rango intercuartilar, \*\* Tensión arterial \_\_\_\_, \*\*\* Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI.

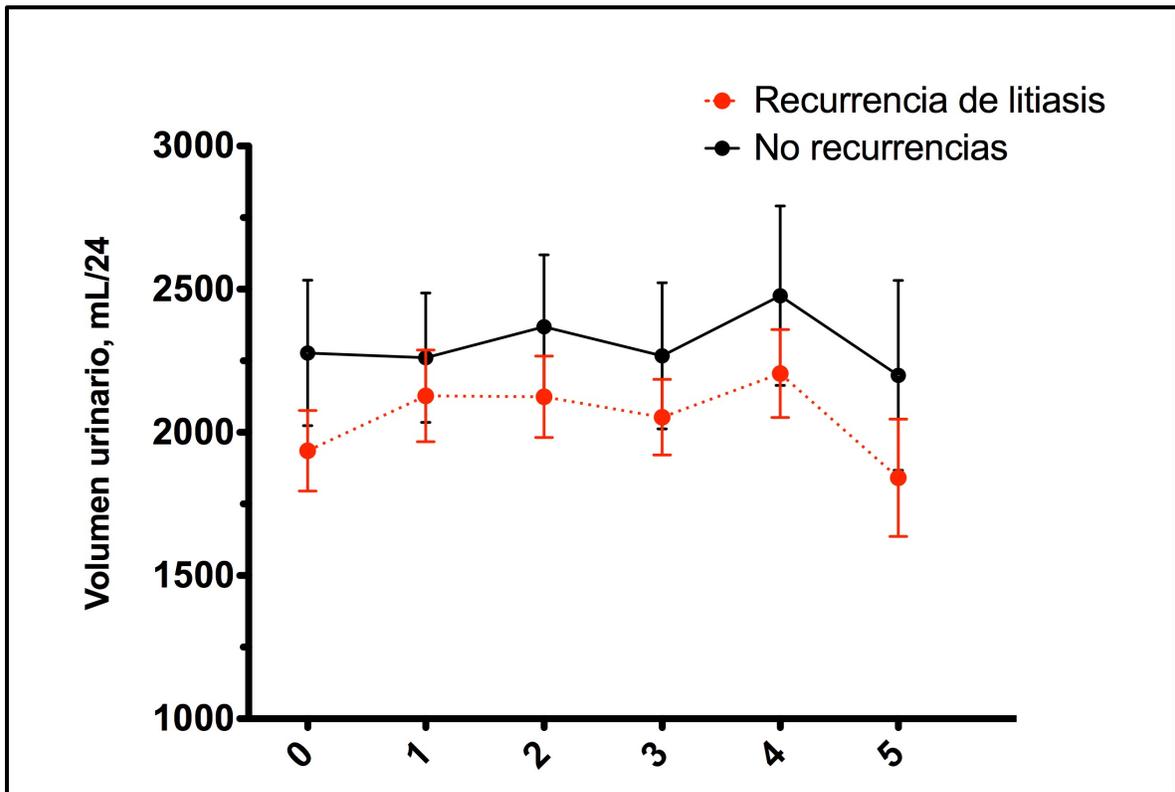


Figura 3. Volumen urinario y riesgo de recurrencia.

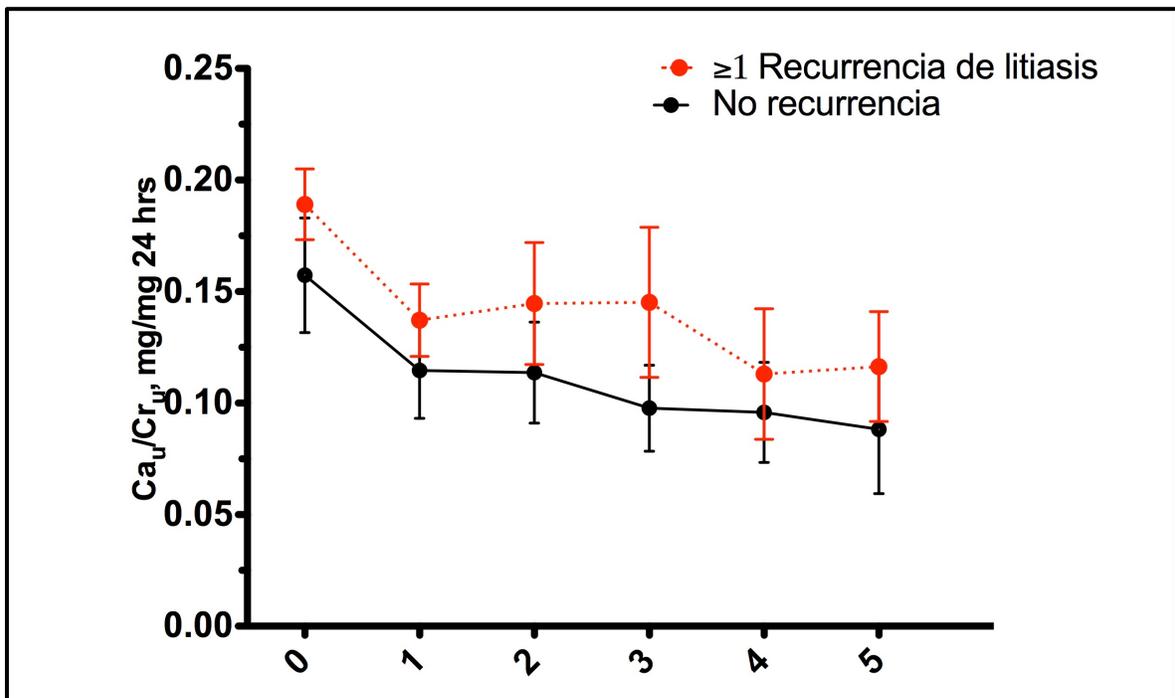


Figura 4. Calciuria y riesgo de recurrencia (ANOVA  $p=0.025$ )

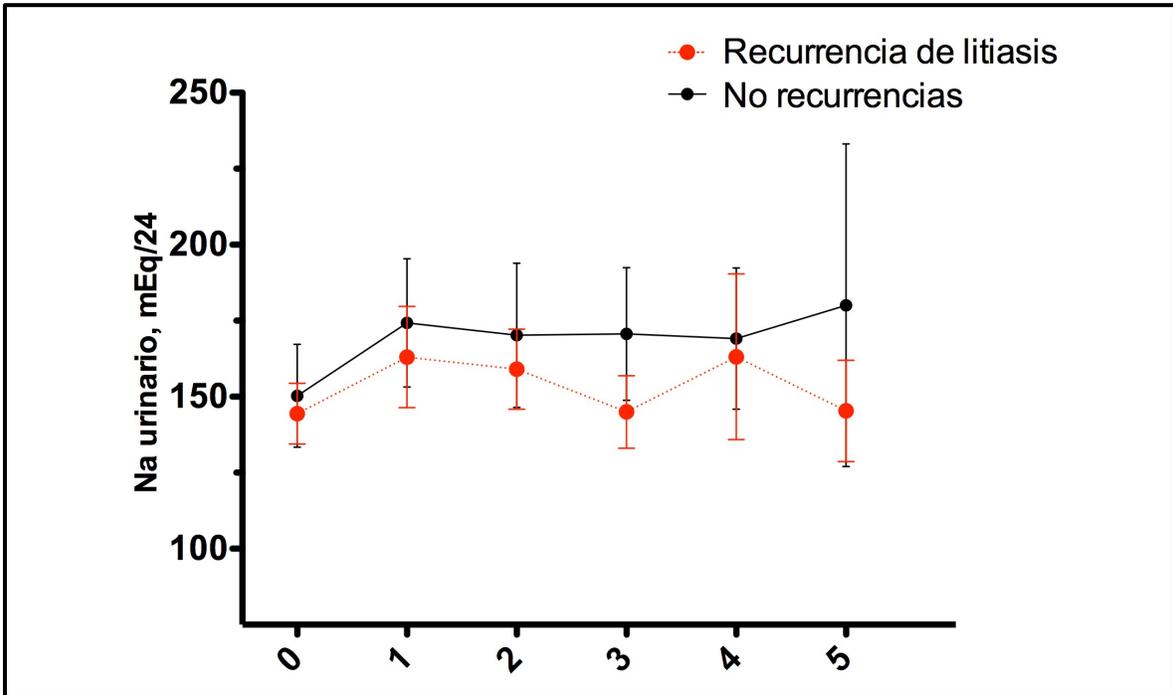


Figura 5. Sodio urinario y riesgo de recurrencia

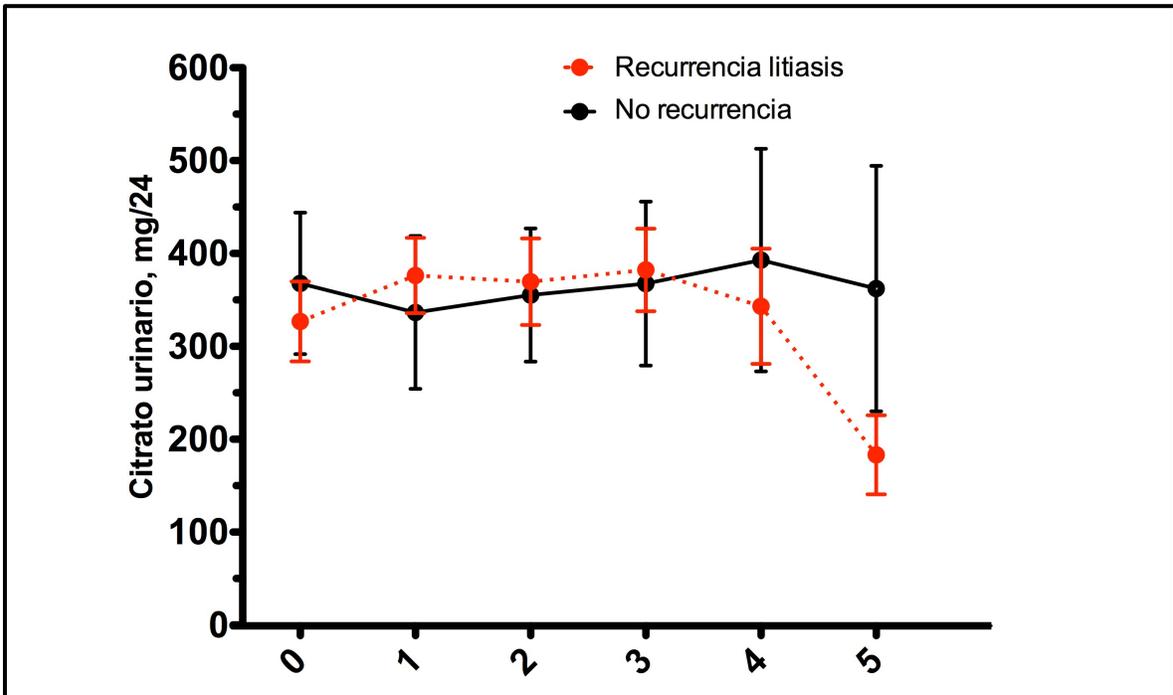


Figura 6. Citrato urinario y riesgo de recurrencia

En el análisis multivariado, por regresión logística (tabla 8), se observó que en el mejor modelo, la edad fue una variable protectora y la calciuria un factor de riesgo asociados a litiasis recurrente

<b>Tabla 8. Análisis multivariado</b>					
Variables en la ecuación	OR	Sig.	Exp (OR)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Edad, años	<b>.961</b>	<b>.038</b>	.961	.926	.998
Hombre	1.897	.199	1.897	.713	5.041
Ca/Cr urinaria promedio, g/g	<b>13443.940</b>	<b>.024</b>	13443.940	3.397	53202363.16
CKD-EPI inicial	.990	.399	.990	.966	1.014
Constante	2.083	.663	2.083	.926	.998

OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza.

### **Deterioro de función renal.**

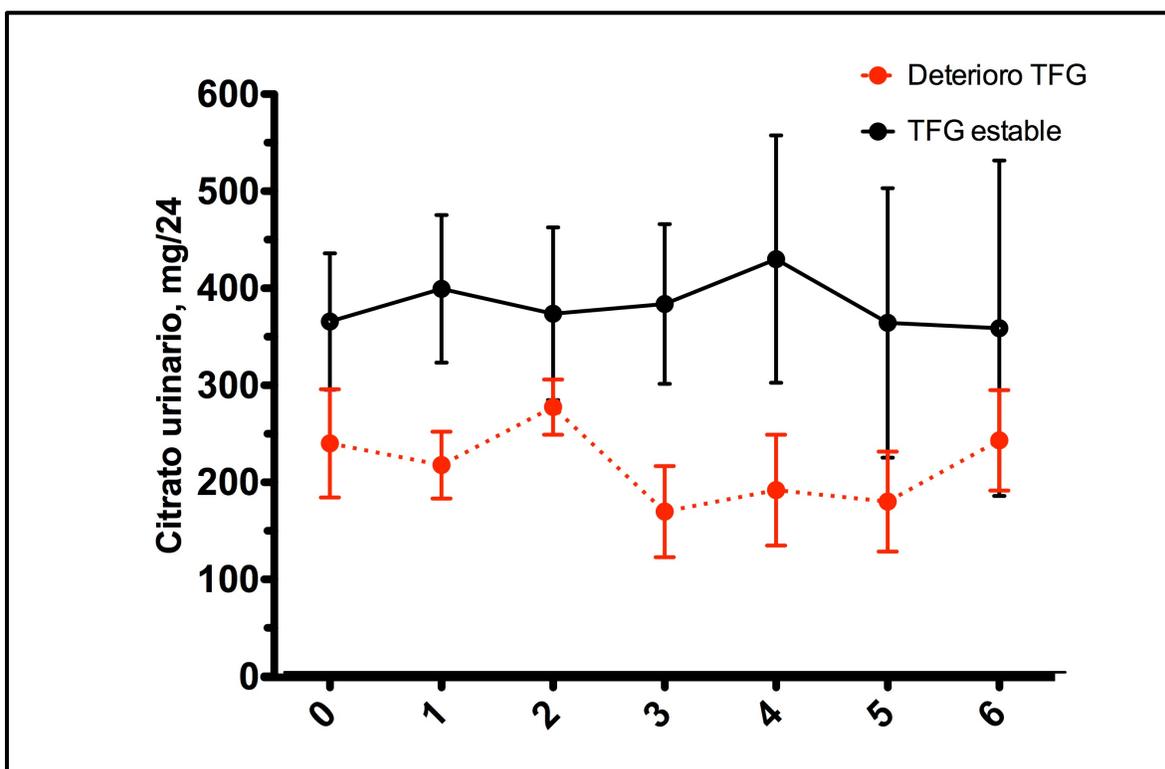
Durante los primeros 6 años de seguimiento, se observó que 12 sujetos (13%) presentaron una disminución mayor a  $6 \text{ mL/min/1.73m}^2$  de la tasa de filtrado glomerular de manera persistente, no relacionado a episodios de exclusión renal.

En la tabla 9 se muestran las características del grupo que tuvo pérdida de la función renal comparado con aquellos que tuvieron una mejoría en la tasa de filtrado o una disminución menor de  $6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . En la tabla se aprecia que los sujetos que tuvieron un deterioro de la TFGe inapropiada tuvieron una mayor frecuencia de episodios de litiasis sintomáticos previos al inicio del tratamiento en la clínica de litiasis, tuvieron un promedio de citratos y oxalatos urinarios más bajos en los primeros 5 años y una mayor prescripción de citratos orales.

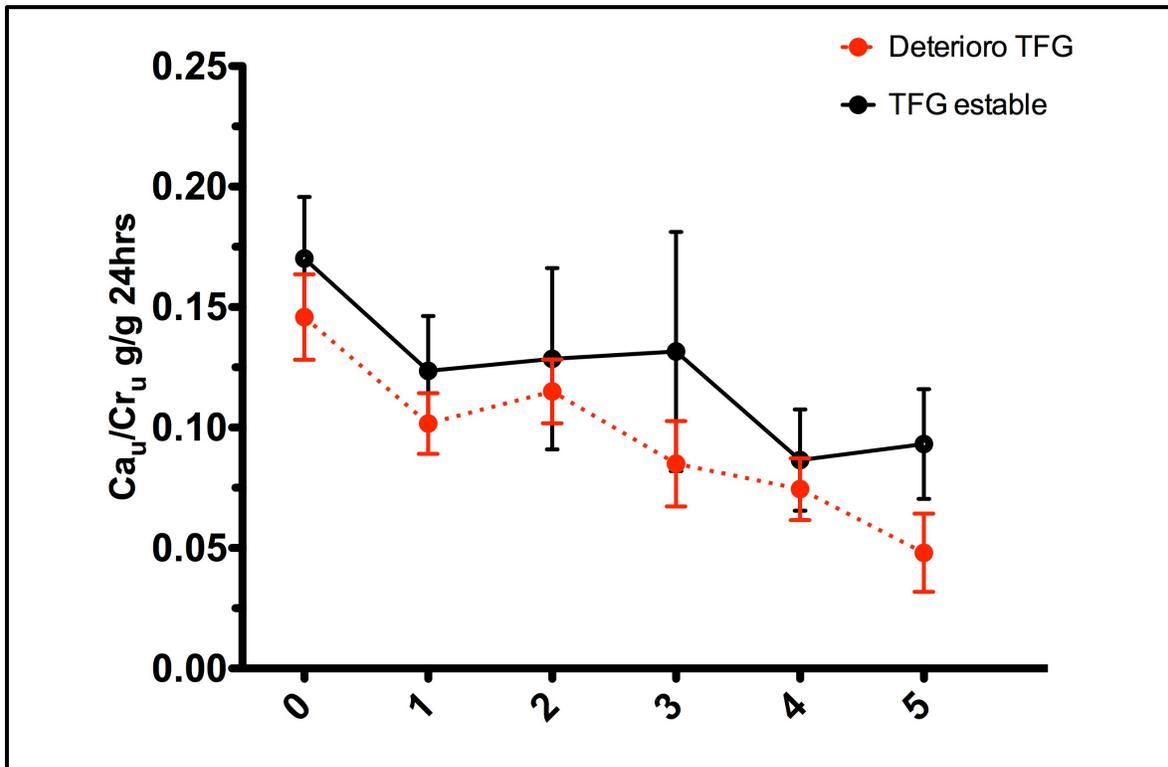
<b>Tabla 9.</b> Factores asociados al riesgo de deterioro de la función renal.			
Característica	Función renal estable o con mejoría (n=82)	Recurrencia de litiasis (n=12)	<i>p</i>
Mujeres, n	50 (61%)	7 (58%)	1.00
Edad, años, ±DE	49±15	52±16	0.52
Diabetes Mellitus 2, n	16 (20%)	1 (8%)	0.32
Peso, kg, ±DE	68±13	70±16	0.80
Cambio ponderal de peso durante seguimiento, kg, RIC	+2 (-2.5 a + 5.1)	+4.2 (-0.3 a +6.7)	0.16
Índice de masa corporal inicial, kg/m <sup>2</sup> , ±DE	27±5	28±5	0.31
TA** sistólica, mmHg, ±DE	120±16	119±16	0.70
TA diastólica, mmHg, ±DE	76±11	72±9	0.21
TFGe inicial***, mL/min/1.73m <sup>2</sup> , RIC	93 (70-106)	91 (79-100)	0.21
TFGe al 5to año del seguimiento, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	88 (76-101)	81 (55-90)	0.47
Episodios de litiasis sintomática previos, n, RIC	3 (2-4)	4 (2-6)	<b>0.045</b>
Episodios de litiasis sintomática durante seguimiento, n, RIC	0 (0-1)	0 (0-1)	1.00
Promedio de volumen urinario, L/24h, RIC	2.1 (1.7-2.7)	2.0 (1.5-2.8)	0.41
Promedio de sodios urinarios anuales, mEq/L, RIC	150 (118-190)	156 (115-191)	0.70
Hiper calciuria absortiva, n	55 (67%)	4 (33%)	0.051
Promedio de calciuria/creatinuria urinarios anuales, g/g, RIC	0.12 (0.08-0.16)	0.10 (0.08-0.12)	0.14
Promedio de citraturia anual, mg/día, RIC	354 (237-541)	192 (153-290)	<b>0.004</b>
Promedio de uricosuria anual, mg/día, RIC	559 (436-655)	476 (320-603)	0.17
Promedio de oxaluria anual, mg/día, RIC	26 (20-32)	21 (16-24)	<b>0.028</b>
Prescripción de citratos, n	42 (51%)	10 (83%)	<b>0.059</b>
Prescripción de ARA II, n	6 (7%)	2 (16%)	0.27
Prescripción de IECA, n	10 (12%)	3 (25%)	0.36
Dosis de alopurinol, mg/día	12 (14%)	1 (8%)	0.69
Exclusión renal basal, n	14 (16%)	4 (33%)	0.11

\*DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, \*\* Tensión arterial \_\_\_\_, \*\*\* Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, ARA: Antagonista de los Receptores de Angiotensina II, IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

En la figura 7 y 8 se muestran los valores de calciuria y citratos en la población que tuvo una mayor deterioro de la función renal. El uso de tiazidas, los valores de calciuria o el volumen recolectado de orina no fueron diferentes entre los grupos.



**Figura 6.** Citratos urinarios anuales entre los grupos con y sin pérdida de la TFGe (ANOVA P=0.004)



**Figura 7.** Calciurias anuales entre los grupos con y sin pérdida de la tasa de filtrado glomerular.

En el análisis de regresión logística, el promedio de citratos urinarios estuvo asociado independientemente al riesgo de deterioro de la tasa de filtrado glomerular en la cohorte (Tabla 7).

<b>Tabla 7.</b> Análisis multivariado de los factores de riesgo asociados a mayor deterioro de la función renal.				
Variables en la ecuación	Sig.	Exp (OR)	IC 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Edad	.938	.998	.953	1.045
Hombre	.843	1.160	.267	5.041
EpisodiosPreingreso	.063	1.399	.982	1.993
<b>Hipocitraturia</b>	<b>.049</b>	<b>1.1</b>	<b>1.002</b>	<b>1.500</b>
Monorrenal	.172	2.880	.631	13.146

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza.

## Discusión

Los resultados observados en esta cohorte de pacientes con diagnóstico de urolitiasis de repetición con seguimiento estrecho mediante determinaciones seriadas de bioquímica urinaria de forma anual no mostró una asociación entre éstas y el riesgo de recurrencia de litiasis, aunque se pudo observar una tendencia de niveles más bajos de calcio urinario y más elevados de volumen urinario en los pacientes que no presentaron recurrencia en el seguimiento por la clínica de litiasis. En cuanto al deterioro de la función renal, el único parámetro bioquímico que resultó favorable fue la persistencia de niveles de citratos urinarios por arriba de 250 mg/dL durante el seguimiento.

En el análisis de esta cohorte se pudo observar que la frecuencia de recurrencia fue mucho menor durante el seguimiento estrecho en comparación con el número de recurrencias antes de iniciar tratamiento con un promedio de episodios antes del seguimiento de 3.35 vs 0.5 durante el seguimiento. En el seguimiento la tasa de recurrencia fue de del 35.1%, esto es muy inferior a las tasas de recaída reportadas en estudios retrospectivos del 50% para los grupos que no reciben ninguna medida terapéutica (8).

De acuerdo al proceso fisiopatológico conocido en la formación de litos renoureterales, se asume que una reducción en la concentración de los constituyentes iónicos de cada lito en particular debe ir acompañada de una disminución en la recurrencia de episodios. Sin embargo la evidencia al respecto es escasa, Joan et al. demostraron una disminución de los niveles de calcio urinario

en una población de 2,509 sujetos en un seguimiento de 20 años que recibieron tratamiento con tiazidas y recomendaciones dietéticas, sin embargo no evaluaron la relación de esta disminución con la incidencia de recurrencias o la disminución de la TFGe (23). De acuerdo a los resultados de nuestra cohorte los niveles de calcio urinario disminuyeron, y el volumen de orina aumentó en los pacientes que no presentaron recurrencias durante el seguimiento, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. El resto de las determinaciones urinarias como fósforo, ácido úrico y oxalatos no mostraron una relación con la frecuencia de recurrencias o disminución de la TFGe.

De acuerdo a estudios previos la reducción de la ingesta de sodio también ha demostrado disminuir los niveles de calcio urinario. Borghi en 2002 comparó el efecto de dos dietas en 120 sujetos con litiasis recurrente por oxalato de calcio e hipercalciuria durante cinco años, 60 sujetos recibieron una dieta con un contenido normal de calcio (30 mmol/d) pero cantidades disminuidas de proteína animal (52 g/d) y sal (50 mmol de NaCl al día), los otros 60 sujetos fueron asignados a una dieta similar con un contenido de calcio de 10 mmol/d. Los sujetos que recibieron una dieta restringida en proteína animal y sal, combinada con una ingesta normal de calcio tuvieron un menor riesgo de recurrencia 0.49 (IC 95%, 0.24 - 0.98;  $p=0.04$ ) y ambos grupos de pacientes mostraron una disminución de sodio urinario de 170 mg/24 h (24). A pesar de que la mayor parte de los sujetos de nuestra cohorte recibieron orientación nutricional, los niveles de sodio urinario se mantuvieron por arriba 125 mEq/24 h y no presentaron cambios significativos en

los niveles de oxalato en orina, aunque estos últimos si se identificaron como factor de riesgo para el deterioro de la TFGe, lo que puede reflejar el poco apego a las recomendaciones dietéticas. Por lo tanto, la restricción de sodio y oxalatos en la dieta parece una medida poco efectiva en lo que respecta a este desenlace.

Aunque existe evidencia epidemiológica de la relación entre el diagnóstico de urolitiasis y ERC, la mayoría de estos resultados evalúan variables demográficas.

En un estudio publicado en 2009 por Rule et al., donde se comparó una población de sujetos con diagnóstico de urolitiasis con sujetos control con un seguimiento de 8.6 años, los pacientes formadores de litos tuvieron un riesgo mayor de desarrollar ERC (HR 1.67; IC 95% 1.48 - 1.88) y una disminución sostenida de la TFGe (HR 1.25 (IC 95%: 1.04 - 1.49) (21). En 2010 Saucier et al. identificó como factores de riesgo de ERC la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, infecciones recurrentes de vías urinarias, la presencia de litos de estruvita y el uso de alopurinol en sujetos portadores de litiasis (10). Sin embargo hasta el momento no existen estudios retrospectivos o prospectivos que evalúen la relación directa entre parámetros bioquímicos urinarios y el desarrollo de ERC. En nuestra cohorte de pacientes, de las variables bioquímicas evaluadas para este efecto, únicamente los niveles de citrato en orina tuvieron una relación directamente proporcional con la TFGe estadísticamente significativa. Es decir, los pacientes que conservaron niveles más elevados de citratos en orina de 24h mantuvieron TFGe estables durante su seguimiento. En este sentido es importante tratar de dilucidar si este efecto es secundario a la alcalinización plasmática mediante los citratos o a la

preservación de la función renal. La acidosis metabólica es una de las complicaciones más frecuentes de la ERC , especialmente en paciente con TFGe < 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, por lo que las guías de manejo recomienda su administración a partir de este punto (25). Estudios recientes han demostrado que el tratamiento de la acidosis metabólica confiere protección renal y también disminuye la progresión de la disminución de la TFG (26,27). Sin embargo en nuestro estudio, la TFGe promedio fue de 92 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con un RIC (72 – 107), por lo que resulta difícil atribuir un efecto terapéutico de la administración de citratos sobre la corrección de la acidosis como mecanismo de protección renal.

Nuestro estudio está limitado por el hecho de que no contamos con una población similar en la que no se hallan aplicado medidas terapéuticas durante su seguimiento para poder realizar un estudio de comparación. Tampoco contamos con determinaciones de bioquímica urinaria de los sujetos de estudio antes de su ingreso a la clínica de litiasis para comparar estas variables en el mismo paciente. Del mismo modo, aunque se intentaron capturar los episodios de recurrencia de forma objetiva, algunos episodios con una presentación clínica discreta pudieron haber quedado excluidos. Finalmente, dado que no pudimos determinar la composición de los cálculos renales en todos los casos, no podemos evaluar el riesgo específico asociado a diferentes tipos de litos. Sin embargo, dado que la bioquímica urinaria establece el diagnóstico metabólico específico, el haber obtenido esta información tendría poco impacto terapéutico.

## **Conclusiones**

La frecuencia de recurrencia en los pacientes pertenecientes a la clínica de litiasis es mucho menor que en la población general. Los pacientes con historia de múltiples episodios de litiasis previos a su ingreso mostraron una reducción significativa de estas recurrencias durante su seguimiento.

Mantener niveles de citratos urinarios en 24 horas por arriba de 250 mg/dL se asoció a una mejor tasa de filtrado glomerular estimada durante el seguimiento.

Los pacientes que no presentaron recurrencias durante su seguimiento mantuvieron niveles menores de calcio urinario y un mayor volumen urinario en 24 hrs, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Este trabajo nos permite identificar aquellas acciones realmente efectivas asociadas a un menor riesgo de litiasis y ERC.

Los resultados de esta investigación pueden ser aplicados a toda la población con diagnóstico de urolitiasis en nuestro país y nos ha permitido caracterizar adecuadamente la relación entre la urolitiasis y el desarrollo de ERC, lo que a su vez proporcionará la información necesaria para establecer medidas de prevención primaria y secundaria útiles en la reducción de la morbimortalidad y los altos costos económicos asociados a esta complicación.

## Bibliografía

1. Gonzalez-Bedat Martha, Rosa Diez-Guillermo, et al. Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clinical Nephrology*, vol. 83- suppl. 1/2015 (s3-s6).
2. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45(A5-7):S1- S280.
3. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011; 79:393-403.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol*. 2012; 62: 160-165.
5. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010; 12:e86-e96.
6. Medina-Escobedo M, Zaidi M, Real-de Q, Orozco-Rivadeneira S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Pública de México*, 2002; 44 (6): 541-45.
7. Otero F, Lugo A, Durán A. Las enfermedades renales en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1982-1989). *Rev Asoc Med Int Mex* 11;1995: 21-29.

8. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States PNAS, 2008; 105:28, 9841–9846.
9. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA. et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. J Am Soc Nephrol. 2010;21(10):1641–4.
10. Saucier NA., Sinha MK., Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstralh EJ. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota. Am J Kidney Dis. 2010;55:61–68.
11. Johnson, Feehally, Floege. Comprehensive Clinical Nephrology, Fifth Edition. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis, pp 688-702.
12. Coffman, Falk, Molitoris, Neilson, Schrier. Schier's Disease of de Kidney. Ninth Edition. Volumen 1. Nephrolithiasis, pp 642-672.
13. Daudon M., Bazin D., Letavernier E. Randall's plaque as the origin of calcium oxalate kidney stones. Urolithiasis. 2015;43:S5–S11.
14. Skolarikos, Straub, Knoll. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. European Urology 67; 2015, 750–763.
15. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1847–1860.
16. Qaseem, A., Dallas, P., Forciea, M.A. et al, Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice

- guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161:659. UptoDate.
17. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, van der Kemp AW, van Os CH, Bindels RJ. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca<sup>2+</sup> transport proteins in kidney. *Kidney Int.* 2003;64(2):555.
  18. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Ouellette J, Monga M. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):535.
  19. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1993;150(6):1761.
  20. Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N., Bello A., Morgan C., Samuel S., Klarenbach S.W., Curhan G.C., Tonelli M.A. Kidney stones and kidney function loss: A cohort study. *Br. Med. J.* 2012;345:e5287. doi: 10.1136/bmj.e5287
  21. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC (2009) Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:804–811

22. Jungers P, Joly D, Barbey F et al. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 799–805
23. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009;103:1238–1246.
24. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346:77–84.
25. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2012;35:540–547.
26. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raferty MJ, Yaqoob M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075–2084.
27. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in individuals with low GFR reduces kidney endothelin production, reduces kidney injury, and better preserves GFR. *Kidney Int* 2010; 77:617–623.