

METABOLIC ALTERATIONS AND CLINICAL EVOLUTION IN URINARY CALCIUM STONE FORMERS

JUAN A. LANCINA, SERAFÍN NOVÁS, JAVIER RODRÍGUEZ-RIVERA, CARMEN BARBUZANO, MILAGROS DÍEZ, MARCELINO GONZÁLEZ

Section of Urology and Clinical Analysis, Juan Canalejo Hospitalar Complex, Lithiasis and Lithotripsy Unit, La Coruña, Spain

ABSTRACT

Purpose: To identify significant differences in metabolic alterations in single and recurrent calcium stone formers.

Materials and Methods: From August 1993 to January 1999, a comprehensive metabolic evaluation was performed as an outpatient basis on 106 single calcium stone formers (49 male and 57 females), and on 394 recurrent calcium stone formers (170 mild and 224 severe form of the disease), 177 males and 217 females. The patient collected a 24-hour urine specimen on the 2nd and 3rd day of the restricted diet (400-mg/d calcium). The 24-hour urine samples were analyzed for total volume, calcium, phosphate, uric acid, creatinine, sodium, potassium, oxalate, magnesium and citrate. On 4th day, a venous blood sample was analyzed for creatinine, calcium, phosphate, uric acid, sodium, potassium and magnesium. In a spot urine sample, density, pH and ammonium were measured. Then, the patient taken 1g of elemental calcium and collected urine over a 4-hour period to measure calcium and creatinine.

Results: In recurrent stone formers it was observed more frequently hypercalciuria ($p < 0.05$) and alkaline urine ($p < 0.05$), excreting in urine more calcium ($p < 0.05$) than first-time stone formers. Recurrent stone formers had first stone occurrence younger ($p < 0.001$) than single stone formers. Hypercalciuria was observed in 36.9% of single, 41.7% of mild and 51.4% of severe stone formers. Alkaline urine was observed in 3.5% of mild and 3.6% of severe stone formers, but in no single stone formers. 24-hour urine calcium was 169 ± 82 mg in single, 183 ± 89 mg in mild and 192 ± 98 mg in severe stone formers. The mean age for the first stone occurrence was 43.7 years in single, 40.4 years in mild and 34.6 years in severe stone formers.

Conclusions: The calcium stone formers with high level of calcium in urine or with alkaline urine pH are associated with a high recurrence rate and require a constant clinic watchfulness with selective medical therapy for preventing new stone formation.

Key words: urolithiasis, calculi, metabolism, risk factors, calcium

Braz J Urol, 26: 479-487, 2000

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria puede ser considerada una enfermedad crónica que evoluciona por fases de actividad clínica de frecuencia variable, provocando malestar en el paciente y una merma en su calidad de vida y, al mismo tiempo, genera un coste elevado al precisar el paciente cuidados médicos repetidos. Un 75% de los cálculos son de composición cálcica y por medio del estudio metabólico-mineral se descubren factores causales en un 80-90% de los pacientes

(1) como hipercalciuria, hiperparatiroidismo primario, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria, cambios en el pH urinario y baja ingesta de líquidos.

Los progresos conseguidos en los últimos años en el tratamiento de la litiasis urinaria, con la introducción de los procedimientos endourológicos y la litotricia extracorpórea por ondas de choque, ha supuesto un cambio radical en el abordaje terapéutico de esta patología, consiguiendo una gran eficacia con una significativa menor morbilidad, mejor tole-

rancia y una reducción considerable de la convalecencia. Sin embargo, el impacto causado por estas nuevas modalidades terapéuticas ha supuesto una desviación de la atención sobre la necesidad de evaluar los factores de riesgo implicados en la formación de los cálculos con el fin de establecer medidas profilácticas para evitar la recidiva litiásica. La profilaxis médica es posible, eficaz y menos costosa que cualquier otra terapéutica de intervención sobre el cálculo y, desde luego, supone un beneficio real para el enfermo porque le evita el sufrimiento de un cólico nefrítico y de un posible tratamiento activo. El cálculo no es más que la expresión final de un trastorno subyacente: sobresaturación urinaria de sustancias cristalizables, déficits de inhibidores de la cristalización, presencia de nucleantes heterogéneos, zonas de urodinámica reducida o lesión anatómica de la vía urinaria. El desconocimiento y, por tanto, la falta de resolución de estos factores nos conducirán, en muchos casos, a una indeseable recidiva. Los avances producidos en los últimos años nos han permitido controlar médicamente estos disturbios metabólicos en la mayoría de los pacientes, muchas veces con simples recomendaciones higiénico-dietéticas. Con programas de profilaxis médica se ha podido reducir considerablemente la recurrencia hasta un nivel por debajo del 25% a largo plazo (2).

La reducción de nuevos episodios litiásicos supone un beneficio incuestionable para estos pacientes, pero cabe también preguntarse si estos programas de profilaxis médica deben proponerse a todos los pacientes de forma indiscriminada o quizás a un reducido grupo con marcada tendencia a la recidiva. Se sabe que, con simples medidas higiénico-dietéticas. Hasta un 60% de pacientes con litiasis cálcica idiopática no forman nunca un nuevo cálculo después del primer episodio (the stone clinic effect) (3). Por tanto, resulta del todo beneficioso poder reconocer aquellos factores metabólicos que están especialmente relacionados con una evolución clínica maligna de la litiasis. De esta forma, nos permitiría seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a una vigilancia especial bajo un programa de profilaxis médica selectiva. Con ello conseguiríamos frenar la tendencia a la recurrencia mejorando, por tanto, el estado de salubridad de estos pacientes y reduciendo,

de forma notable, los costes que ocasionan las intervenciones médicas por atención en cada episodio litiásico (4).

En el presente trabajo estudiamos la relación que existe entre el grado de severidad clínica en pacientes con litiasis urinaria cálcica y los factores metabólicos de riesgo litogénico implicados en cada paciente para determinar el papel que tiene cada trastorno metabólico en la evolución clínica de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período de tiempo comprendido entre Agosto de 1993 y Enero de 1999 fueron sometidos a estudio metabólico-mineral 500 pacientes con litiasis urinaria cálcica, 226 varones (45.2%) y 274 mujeres (54.8%) con una edad media de 47.4 años y un rango de 75 a 20 años. Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes de ambos sexos con edad entre 20 y 75 años, pacientes con al menos un episodio de litiasis cálcica (cálculos de oxalato y/o fosfato cálcico) basando la composición del cálculo en criterios analíticos y/o clínicos y la realización del estudio metabólico-mineral bajo el entorno del programa informático original Emusys siguiendo siempre la misma metodología. Los criterios de exclusión considerados fueron: errores metodológicos en cualquier fase del estudio metabólico-mineral, pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 1.5 mg%), pacientes sometidos a tratamientos reductores de la litogénesis urinaria en los últimos 6 meses, presencia de infección urinaria en el momento del estudio metabólico-mineral, cálculos de tamaño superior a 30 mm de diámetro mayor, presencia de alteraciones morfofuncionales de la vía urinaria de carácter litogénico (tanto congénitas como adquiridas), presencia de cuerpos extraños en vía urinaria, pacientes con antecedentes de cirugía reconstructiva del aparato urinario, cirugía con derivaciones urinarias (internas o externas) o trasplante renal.

Según la severidad en la evolución clínica de la litiasis en cada paciente se dividieron en tres grupos: pacientes de severidad clínica mínima (SCM), leve (SCL) y severa (SCS) (Tabla-1). Los criterios de

Tabla 1 – Grupos de litiasicos según el grado de severidad clínica de la litiasis

	Total	Sexo		Edad (años)	
		Varón	Mujer	Media	Rango
SCM	106	49	57	43.8	68-20
SCL	170	75	95	46.8	75-20
SCS	224	102	122	49.5	75-20

SCM: litiasicos monoepisódicos; SCL: litiasicos recurrentes leves; SCS: litiasicos recurrentes severos

selección seguidos para el grupo de SCM fueron haber padecido un solo episodio litiasico con cálculo único, para el grupo de SCL fueron haber padecido de 2 a 3 episodios litiasicos y/o tener cálculos múltiples (de 2 a 4 cálculos) de localización uni o bilateral y, finalmente, para el grupo de SCS fueron haber padecido más de 3 episodios litiasicos y/o tener cálculos múltiples (más de 4 cálculos) de localización uni o bilateral.

El proceso de estudio metabólico-mineral evoluciona de forma fásica, de acuerdo a un protocolo establecido en régimen completamente ambulatorio que hemos descrito en otras publicaciones (5). Se le pide al paciente que siga durante 3 días una dieta hipocálcica (400 mg de calcio) libre en purinas. Se deberá ir coleccionado la orina formada en 24 horas durante el segundo y tercer día desde el comienzo de la dieta hipocálcica. Un frasco de recolección contiene 20 ml de ácido clorhídrico fumante al 37%. Se pide al paciente que ingiera una cantidad similar de agua durante los dos días de recogida. Al cuarto día de comenzada la dieta hipocálcica, se le practica al paciente una extracción de sangre en ayunas y se recoge orina fresca recién emitida acude. Una vez centrifugada la muestra de sangre, en una alícuota se procede a la determinación de forma automatizada en un autoanalizador de creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo y magnesio. En otra alícuota se determinan con un aparato de electrodos selectivos el sodio, potasio, cloro y carbónico total. Con la orina fresca recogida, en una muestra se determinan pH, densidad, acidez titulable, amonio y estudio del sedimento, y otra muestra se envía al laboratorio de Microbiología para examen bacteriológico.

En cuanto a las orinas recogidas durante 24 horas, se anota el volumen total de orina emitida (Diuresis). En la muestra de orina con el frasco acidificado se determina calcio, fósforo, oxalato, magnesio y citrato, mientras que en la muestra de orina del frasco sin acidificar se determina creatinina, sodio, potasio, cloro y ácido úrico. Los métodos analíticos empleados en estas determinaciones son los mismos que los referidos para las muestras de sangre, excepto para la determinación del citrato que se realiza de forma manual (método enzimático de la citrato liasa). El mismo día que el paciente acude al laboratorio, y una vez que se ha hecho la extracción sanguínea y se ha recogido orina recién emitida, se le somete a una prueba de sobrecarga oral de calcio (1 g) recogiendo la orina formada durante las siguientes 4 horas, tras recomendarle una ingesta de 500-1.000 ml de agua durante ese período, donde se anota el volumen de orina emitido y se determina calcio y creatinina.

Tras el registro de estas determinaciones en sangre, orina recién emitida y orina de 24 horas postdieta hipocálcica y orina de 4 horas postsobrecarga cálcica, se procede al cálculo de una serie de indicadores y cocientes que el programa informático original Emusys ejecuta automáticamente facilitando enormemente el trabajo del laboratorio. En orina de 24 horas se calcula la excreción de creatinina, calcio (Ca), calcio/Kg de peso (Ca/Kg), fósforo (P), oxalato (Ox), ácido úrico (Au), magnesio (Mg), citrato (Ct), sodio, potasio y cloro; aclaramiento de creatinina y de ácido úrico (Cau); reabsorción tubular de calcio (RTC_a) y de fosfato (RTP), cociente calcio/creatinina (Ca/Cr), fósforo/creatinina (P/Cr), oxalato/creatinina (Ox/Cr), ácido úrico/creatinina (Au/Cr), citrato/creatinina (Ct/Cr), magnesio/creatinina (Mg/Cr), sodio/creatinina, potasio/creatinina y cloro/creatinina. En orina de 4 horas se calcula excreción de creatinina y de calcio, cociente calcio/creatinina y aclaramiento de creatinina.

Las alteraciones metabólicas consideradas son la hipercalcemia (Hca), hiperoxaluria (Hox), hiperuricosuria (Hur), hipocitraturia (Hct), hipomagnesuria (Hmg), acidosis tubular renal distal (ATRd), cambios en el pH urinario y bajo volumen de orina (Bdiur) (inferior a 1.200 ml durante 24 horas). La hipercalcemia se divide en los subtipos

absortiva (Hcab), renal (Hcrn) y resortiva (Hcrs). La hipercalciuria absortiva puede ser de tipo I (HcabI), II (HcabII) o III (HcabIII) de Pak. La hipercalciuria resortiva puede ser secundaria a hiperparatiroidismo primario (HPTP) o de otro origen (Hcrm). La hiperoxaluria se divide en absortiva (Hoab) y endógena (Hoed). La hiperoxaluria absortiva puede ser dietética (Hoad) o entérica (Hoet). La hiperuricosuria se divide en los tipos entero-renal (Huer) y endógena (Hued). Los cambios del pH de orina pueden ser de tendencia ácida (pHac) (pH inferior a 5.3) o de tendencia alcalina (pHal) (pH superior a 6.0). Los criterios seguidos para el diagnóstico de estas alteraciones metabólicas han sido expuestas en otras publicaciones (5).

Para el tratamiento estadístico de los datos se emplea el programa informático SPSS. Para comparar las frecuencias de las distintas variables categóricas entre los grupos de estudio se aplica la prueba del Ji-cuadrado (C^2), considerando el p-valor de Pearson y el p-valor de la razón de verosimilitud. La corrección de Yates y la prueba de Fisher fueron aplicadas en los casos necesarios. Para comparar los valores de las distintas variables continuas entre los grupos de estudio se aplica el análisis de la varianza de un factor (ANOVA-Oneway). Si se detectan, con este test, diferencias significativas entre algunas de las variables numéricas se aplica la prueba de Scheffé para averiguar en cuáles grupos del estudio se daban esas diferencias. Cuando se detecta significación estadística al comparar las variables de los grupos de estudio se expresa por p-valor de $p < 0.05$, $p < 0.01$ o $p < 0.001$. En caso de no encontrar diferencias significativas se expresa por NS.

RESULTADOS

El 20% de los pacientes del grupo SCM, el 34.6% del grupo SCL y el 34.7% del grupo SCS refirieron tener parientes próximos que habían tenido o tenían urolitiasis, no siendo estadísticamente significativa la diferencia en la frecuencia.

En la Tabla-2 se muestra el porcentaje de alteraciones metabólicas en el total de pacientes litiasicos de los grupos SCM, SCL y SCS. Algunos pacientes tienen más de una alteración Se encontra-

Tabla 2 – Alteraciones metabólicas en los grupos de litiasicos

	SCM	SCL	SCS	P (c2)
Hca	36.9%	41.7%	51.4%	< 0.05
Hox	18.8%	18.9%	12.5%	NS
Hur	25.5%	28.2%	19.2%	NS
Hct	8.5%	7.6%	10.7%	NS
Hmg	4.7%	4.1%	5.4%	NS
pHac	33.0%	28.2%	25.0%	NS
pHal	0.0%	3.5%	3.6%	< 0.05
ATRD	7.5%	8.8%	7.1%	NS
Bdiur	2.8%	8.8%	7.1%	NS
Normal	18.9%	14.7%	18.3%	NS

Hca: hipercalciuria; Hox: hiperoxaluria; Hur: hiperuricosuria; Hct: hipocitraturia; Hmg: hipomagnesuria; Phac: pH ácido; Phal: pH alcalino; ATRd: acidosis tubular renal distal; Bdiur: Baja diuresis; P (c2): p valor para Ji-cuadrado.

Tabla 3 – Subtipos de alteraciones metabólicas en los grupos de litiasicos

	SCM	SCL	SCS	P (c2)
Hcab	33.0%	35.2%	36.2%	NS
HcabI	9.4%	8.2%	10.3%	NS
HcabII	17.0%	22.9%	17.9%	NS
HcabIII	6.6%	4.1%	8.0%	NS
Hcrn	2.0%	1.2%	5.4%	< 0.05
Hcrs	1.9%	5.3%	9.8%	< 0.01
HPTP	1.9%	1.2%	5.8%	< 0.05
Hcrm	0.0%	4.1%	4.0%	< 0.05
Hoab	11.3%	11.8%	7.6%	NS
Hoad	11.3%	11.2%	7.6%	NS
Hoet	0.0%	0.6%	0.0%	NS
Hoed	7.5%	7.1%	4.9%	NS
Huer	23.6%	24.7%	17.0%	NS
Hued	1.9%	3.5%	2.2%	NS

Hcab: hipercalciuria absortiva; HcabI: hipercalciuria absortiva tipo I; HcabII: hipercalciuria absortiva tipo II; HcabIII: hipercalciuria absortiva tipo III; Hcrn: hipercalciuria renal; Hcrs: hipercalciuria resortiva; HPTP: hiperparatiroidismo primario; Hcrm: hipercalciuria resortiva de otro origen. Hoab: hiperoxaluria absortiva; Hoad: hiperoxaluria absortiva dietética; Hoet: hiperoxaluria entérica; Hoed: hiperoxaluria endógena; Huer: hiperuricosuria entero-renal; Hued: hiperuricosuria endógena; P (c2): p valor para Ji-cuadrado.

URINARY CALCIUM STONE FORMERS

ron diferencias estadísticas significativas en la Hca ($p < 0.05$) con mayor porcentaje de casos en el grupo SCS (51.4%) que en el grupo SCL (41.7%) y SCM (36.9%), y en la pHal ($p < 0.05$) con predominio en el grupo de SCS (3.6%) y SCL (3.5%) con respecto al grupo SCM (no se registró ningún caso). Según muestra la Tabla-3, dentro de las Hca se observaron diferencias significativas en los subtipos Hcrn ($p < 0.05$), con una frecuencia del 5.4% en el grupo SCS contra el 2.0% del grupo SCM y el 1.2% del grupo SCL, y en la Hcrs ($p < 0.01$) con predominio también en el grupo SCS (9.8%) contra el 5.3% del grupo SCL y el 1.9% del grupo SCM. Asimismo, dentro del tipo Hcrs, se observaron diferencias en la forma HPTP ($p < 0.05$), con predominio en el grupo SCS (5.8%) contra el 1.9% del grupo SCM y el 1.2% del grupo SCL, y en la forma Hcrm ($p < 0.05$) con una frecuencia de 4.1% en el grupo SCL y de 4.0% en el grupo SCS (4.0%) contra ningún caso en el grupo SCM. No hubo diferencias significativas en los otros subtipos.

De acuerdo al sexo de los pacientes, en los hombres se encontraron diferencias en la Hca ($p < 0.05$) con una frecuencia de 51.0% en el grupo SCS frente al 38.8% del grupo SCM y al 32.0% del grupo SCL. Dentro de las Hca, existían diferencias en el tipo Hcrn ($p < 0.05$), con predominio en el grupo de SCS (3.9%) frente a ningún caso en el grupo SCL y SCM, y en el tipo Hcrs ($p < 0.05$) con predominio también en el grupo SCS (6.9%) frente al 2.7% del grupo SCL y ningún caso en el grupo SCM. En las mujeres se encontraron diferencias en Bdiur ($p < 0.05$), con una frecuencia de 11.5% en el grupo SCS y de 10.5% en el grupo SCL frente al 1.8% del grupo SCM. Dentro de las Hca, se encontraron también diferencias en las formas HPTP ($p < 0.05$), con predominio en el grupo SCS (8.2%) frente al 3.5% del grupo SCL y al 1.1% del grupo SCM, y en Hcrm con predominio en el grupo SCL (6.3%) y SCS (4.3%) frente a ningún caso en el grupo SCM.

En cuanto a la edad media de presentación del primer episodio litiásico se encuentran dife-

Tabla 4 – Parámetros bioquímicos en orina en los grupos de litiásicos

	SCM	SCL	SCS	P ANOVA
Diuresis, ml/24 h	1995 ± 466	1943 ± 554	1917 ± 420	NS
PH	5.4 ± 0.5	5.6 ± 0.7	5.6 ± 0.6	< 0.05
Ca, mg/24 h	169 ± 82	183 ± 89	192 ± 98	< 0.05
Ca/Kg, mg/Kg/d	2.3 ± 1.0	2.6 ± 0.9	2.9 ± 1.5	< 0.05
Ca/Cr	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.08	0.16 ± 0.08	NS
RTCa	98.3 ± 0.9	98.0 ± 1.0	98.0 ± 1.0	< 0.05
P, mg/24 h	875 ± 367	867 ± 27	882 ± 371	NS
P/Cr	0.74 ± 0.30	0.74 ± 0.33	0.72 ± 0.28	NS
RTP	77.3 ± 11.5	77.3 ± 11.9	76.4 ± 10.9	NS
Ox, mg/24 h	32.4 ± 17.3	33.9 ± 17.1	31.3 ± 16.2	NS
Ox/Cr	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	NS
Au, mg/24 h	653 ± 251	652 ± 274	610 ± 229	NS
Au/Cr	0.54 ± 0.16	0.53 ± 0.18	0.51 ± 0.18	NS
Cau, ml/minuto	10.5 ± 4.4	10.6 ± 5.3	10.1 ± 5.1	NS
Ct, mg/24 h	641 ± 256	649 ± 261	611 ± 268	NS
Ct/Cr	0.56 ± 0.27	0.57 ± 0.29	0.52 ± 0.25	NS
Mg, mg/24 h	89.2 ± 37.0	93.7 ± 36.5	88.2 ± 40.6	NS
Mg/Cr	0.07 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.03	< 0.05

Valores expresados como media y desviación estándar. Ca: calcio; P: fósforo; Ox: oxalato; Au: ácido úrico; Ct: citrato; Mg: magnesio; Cr: creatinina; RTCa: reabsorción tubular de calcio; RTP: reabsorción tubular de fosfato; Cau: aclaramiento de ácido úrico; P ANOVA: p valor para análisis de la varianza de un factor.

rencias significativas ($p < 0.001$) entre el grupo SCS (34.6 años de media) y SCL (40.4 años de media) y SCM (43.7 años de media) respectivamente. Sin embargo, no existen diferencias entre el grupo SCM y SCL.

En la Tabla-4 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos que fueron observados entre los tres grupos de pacientes litíasicos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pH de orina ($p < 0.05$), con menor valor en el grupo SCM (5.4 contra 5.6 de los otros grupos), en Ca ($p < 0.05$), con valores más elevados en el grupo SCS (192 contra 183 y 169 del grupo SCL y SCM, respectivamente), en Ca/Kg ($p < 0.05$), con mayor valor también en el grupo SCS (2.9 contra 2.6 y 2.3 del grupo SCL y SCM respectivamente), en RTCa ($p < 0.05$), con menor valor en el grupo SCS y SCL (98.0 contra 98.3 del grupo SCM), y finalmente en Mg/Cr ($p < 0.05$) con nivel más bajo en el grupo SCS y SCM (0.07 contra 0.08 del grupo SCL). No se encontraron diferencias significativas en los otros parámetros.

De acuerdo al sexo, en los hombres no se encontraron diferencias en ningún parámetro bioquímico. En las mujeres se encontraron diferencias en Ca ($p < 0.05$), con nivel superior en el grupo SCL y SCS (186 y 183 respectivamente contra 157 del grupo SCM), en Ca/Cr ($p < 0.05$), con mayor valor en el grupo SCL y SCS (0.18 y 0.17 respectivamente contra 0.15 del grupo SCM), en RTCa ($p < 0.05$), con menor valor en el grupo SCL y SCS (97.9 y 98.0 respectivamente contra 98.2 del grupo SCM) y en Mg/Cr ($p < 0.05$) con nivel inferior en el grupo SCS (0.07 contra 0.08 y 0.09 del grupo SCM y SCL respectivamente).

DISCUSIÓN

La historia natural de la enfermedad litíásica aún no ha sido bien establecida. Son pocas las series publicadas sobre la frecuencia de alteraciones metabólicas observadas en pacientes con litiasis recurrente y con litiasis monoepisódica. El HPTP supone un factor de riesgo considerable para la recidiva al punto de que los pacientes con litiasis e HPTP en el momento del diagnóstico tienen un 50% de posibilidades de tener un episodio litíásico en el fu-

turo, consiguiéndose reducir significativamente la formación de nuevos cálculos en estos pacientes después de practicar la paratiroidectomía, aunque existen algunas discrepancias en estos resultados. Robertson et al. (6) comprueban que los pacientes con hiperoxaluria tienen mayor frecuencia de cristaluria de oxalato cálcico que aquellos con hipercalciuria llegando a la conclusión de que la concentración de oxalato en la orina es uno de los factores más determinantes para la solubilidad del oxalato cálcico. Cualquier incremento del oxalato urinario sería un factor crítico para la cristalización del oxalato cálcico. Algunos autores reportan que los pacientes litíasicos con hiperuricosuria tienen mayor tasa de recurrencias que los que tienen otras alteraciones metabólicas, precisando de mayor número de tratamientos intervencionistas por su litiasis. Sin embargo, Ettinger (7) encuentra que, aunque el porcentaje anual de recurrencias es mayor para los que tienen hiperuricosuria que hipercalciuria, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Se considera que los pacientes litíasicos con ATR distal tienen una tendencia a formar cálculos mayor que los pacientes litíasicos con otros trastornos metabólicos (8). El bajo volumen de orina parece ser el factor de riesgo más importante identificado. Para Harvey et al. (9) es la alteración metabólica más frecuentemente observada entre 3.473 pacientes litíasicos de diferentes regiones de EEUU. Los pacientes con litiasis cálcica que han tenido un primer episodio litíásico solamente recurrirán un 27%, después de un período de seguimiento de 5 años, simplemente aconsejándoles aumentar la ingesta de líquidos y corrigiendo sus hábitos dietéticos (the stone clinic effect). Cupisti et al. (10) comparan un grupo de 73 pacientes varones adultos con litiasis cálcica (51 recurrentes y 22 monoepisódicos) observando hipercalciuria en 31.4% y 27.6% respectivamente, hiperoxaluria en 7.8% de recurrentes y ningún caso en monoepisódicos, hiperuricosuria en 19.6% y 9% respectivamente e hipocitraturia en 31.4% y 4.5%, respectivamente. De acuerdo a estos resultados, la hipocitraturia es más frecuente, de forma significativa, en el grupo de pacientes recurrentes respecto al grupo de monoepisódicos.

En el presente estudio, la hipercalcemia se observa más frecuentemente en los pacientes con litiasis recurrente que en los monoepisódicos. Asimismo los tipos de hipercalcemia renal y resortiva, tanto el HPTP como otras causas distintas a HPTP, también son más frecuentes en los pacientes con litiasis recurrente. Estos resultados son concordantes con los reportados por otros autores en cuanto al HPTP aunque Cupisti et al. (10) comprueban una frecuencia similar de hipercalcemia entre los recurrentes y monoepisódicos. Nosotros no pudimos observar una mayor frecuencia de hiperoxaluria en los pacientes recurrentes contradiciendo las observaciones que tradicionalmente se han referido a cerca del mayor potencial litogénico del oxalato respecto al calcio. La mayor parte de estos estudios fueron realizados con técnicas *in vitro* pero queda por demostrar el verdadero papel del oxalato en estudios *in vivo*. En nuestro estudio, la frecuencia de hiperuricosuria no fue un factor diferenciador entre litiasicos y recurrentes y, por tanto, estos resultados están en contraposición con los reportados por otros autores y son más concordantes con los comunicados por Ettinger (7) & Cupisti et al. (10). Tampoco hemos observado que la hipocitraturia y la ATR distal sean más frecuentes en los litiasicos recurrentes como han revelado otros estudios.

Asimismo son pocas las series publicadas sobre los niveles de excreción urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico, citrato y magnesio en pacientes con litiasis recurrente y con litiasis monoepisódica que pretendan establecer diferencias entre estos dos grupos de pacientes litiasicos. Se han venido refiriendo mayores niveles de calciuria y oxaluria y menores niveles de citraturia y magnesuria en los pacientes litiasicos recurrentes que en los que han tenido un solo episodio litiasico. Tiselius (11) comprueba que los niveles de calciuria y oxaluria estaban incrementados en los pacientes recurrentes respecto a los pacientes con un solo episodio litiasico, 445 ± 65 contra 469 ± 53 mmol/mol Cr de calcio y 21.9 ± 1.3 contra 35.8 ± 16.6 mmol/mol Cr de oxalato en orina respectivamente, aunque estas diferencias no fueron significativas estadísticamente. Strauss et al. (12) estudian una serie de pacientes con litiasis cálcica recurrente que son sometidos a profilaxis médica

con carácter prospectivo. Observan que 57 pacientes recidivan, permaneciendo libres de cálculos 189 pacientes después de un período de seguimiento de 4.3 ± 2.2 años. Comparando los pacientes que recurrieron con los que no, encuentran que los recurrentes tenían, de forma significativa, un mayor nivel de calciuria durante el tiempo de profilaxis (2.79 ± 1.08 vs 2.39 ± 0.98 mg/Kg peso/24 horas, $p < 0.04$) y el incremento del volumen urinario era menor respecto al que tenían al comenzar la profilaxis (-0.02 ± 0.48 vs 0.23 ± 0.54 litros/24 horas). Ljunghall & Danielson (13), en un minucioso estudio, siguen a 54 pacientes que han tenido un primer episodio litiasico durante un período de 8 años sin profilaxis médica, observando recurrencia en el 53% de los casos. En todos los pacientes se realizó determinación de calcio, oxalato, ácido úrico, magnesio y volumen de orina en orina de 24 horas cuando tuvieron el primer episodio litiasico. Sólo observaron diferencias significativas, entre los que recurrieron y los que no recurrieron, en el nivel de calciuria que era superior entre los que recurrieron (7.4 ± 2.9 y 2.43 ± 0.08 mmol/24 h respectivamente, $p < 0.05$).

En el referido estudio de Cupisti et al. (10) encuentran diferencias significativas en el nivel de citrato, más bajo en los recurrentes (2.06 ± 1.04 mmol/24 horas) que en los monoepisódicos (3.20 ± 1.18 mmol/24 horas, $p < 0.001$). Los niveles de calciuria, oxaluria, uricosuria y el volumen de orina eran similares entre los dos grupos de pacientes. Trinchieri et al. (14) no encuentran diferencias significativas en la frecuencia de trastornos metabólicos observados en pacientes monoepisódicos y litiasicos, aunque el nivel de calciuria es significativamente más alto en recurrentes (264 ± 144 mg/24 horas) que monoepisódicos (230 ± 121 mg/24 horas). Borghi et al. (15) seleccionan 199 pacientes que han tenido un único episodio de litiasis cálcica. De estos, a 99 pacientes (grupo 1) se pide un incremento en la ingesta de agua sin variar sus hábitos dietéticos mientras que en los otros 100 pacientes (grupo 2) no se le da ninguna instrucción especial. Después de un período de seguimiento de 5 años comprueban que la orina basal de los pacientes que recurrieron tenía una mayor concentración de calcio. En el grupo 1 el nivel de calciuria en los recurrentes era de 326 ± 140 en comparación

con 233 ± 106 mg/24 horas de los que no habían recurrido ($p < 0.005$) y en el grupo 2 era de 313 ± 113 contra 249 ± 107 mg/24 horas respectivamente ($p < 0.01$). Ninguna diferencia era observada en los otros parámetros bioquímicos (oxalato, ácido úrico, citrato, magnesio, pH).

En general, los resultados de nuestro estudio son concordantes con los comunicados por otros autores. La mayoría coincide en encontrar niveles mayores de calciuria en los pacientes con litiasis recurrente respecto a los pacientes con litiasis monoepisódica, a excepción de la serie de Cupisti et al.(10). Nuestros resultados también corroboran los de otros autores al no encontrar diferencias significativas en los niveles de oxaluria, uricosuria, citraturia y magnesuria entre litiásicos recurrentes y monoepisódicos salvo contadas excepciones, como la reportada por Cupisti et al. (10) en donde encuentran niveles inferiores de citraturia en la orina de pacientes con litiasis recurrente en relación con pacientes con litiasis monoepisódica.

CONCLUSIONES

Los trastornos metabólicos discriminantes entre los grupos de pacientes litiásicos monoepisódicos y recurrentes fueron la hipercalciuria y el pH de orina con tendencia alcalina. Los subtipos de hipercalciuria, renal y resortiva, a su vez fueron trastornos discriminantes pero no lo fue la hipercalciuria de subtipo absorptiva. Teniendo en cuenta el sexo de los pacientes, en las mujeres fue significativamente más frecuente la hipercalciuria de subtipo renal pero, sin embargo, el volumen de orina fue significativamente inferior en las mujeres recurrentes que monoepisódicas. La presencia de antecedentes familiares de urolitiasis en los pacientes litiásicos no tuvo carácter pronóstico en la evolución de su enfermedad. En el grupo de pacientes con litiasis recurrente, la existencia de niveles altos de calcio en la orina fue el factor más determinante respecto al grupo de pacientes con litiasis monoepisódica. La edad de comienzo de la enfermedad litiásica fue significativamente inferior en los pacientes con varios episodios litiásicos que aquellos con un episodio único.

Los pacientes litiásicos con niveles elevados de calcio en la orina o/y un pH urinario con tendencia alcalina constituyen un grupo especial de alto riesgo de recurrencia. Estos pacientes precisan de una vigilancia clínica frecuente y permanente. La profilaxis médica tendrá como objetivo la reducción de la calciuria o/y pH urinario hasta niveles de normalidad. Las medidas simples de corrección de los hábitos dietéticos y el incremento de la ingesta acuosa pueden ser insuficientes para el control de la recidiva en estos pacientes y, por tanto, se recurrirá a la administración de fármacos siempre que sea preciso para normalizar el nivel de calciuria y pH urinario.

REFERENCIAS

1. Preminger GM: The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a view of comprehensive and simplified approaches. *J Urol*, 141: 760-763, 1989.
2. Coe FL, Parks JH, Asplin R: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Eng J Med*, 327: 1141-1152, 1992.
3. Ettinger B. Recurrence of nephrolithiasis: a six year perspective study. *Am J Med*, 67: 245-248, 1979.
4. Lancina JA: Coste, análisis del coste y coste-eficacia de la profilaxis médica en pacientes con urolitiasis. *Actas Urol Esp*, 19: 502-509, 1995.
5. Lancina JA: Estudio metabólico-mineral en la litiasis urinaria. *Urol Integr Invest*, 4: 438-455, 1997.
6. Robertson WG, Peacock M, Nordin BE: Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone formers. *Clin Sci Molec Med*, 40: 365-374, 1971.
7. Ettinger B: Does hyperuricosuria play a role on calcium oxalate lithiasis? *J Urol*, 141: 738-741, 1989.
8. Pak CY: Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab*, 13: 257-266, 1987.
9. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY: Bioavailability of citrate from two different preparations of potassium citrate. *J Clin Pharmacol*, 4: 338-341, 1989.

10. Cupisti A, Morelli E, Lupetti, Meola M, Barsotti G: Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males. *Nephron*, 61: 73-76, 1992.
11. Tiselius HG. Relationship between the severity of renal stone disease and urine composition. *Eur Urol*, 5: 323-327, 1979.
12. Strauss AI, Coe FL, Deuschl L, Parks JH: Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: a prospective study. *Am J Med*, 72: 17-24, 1982.
13. Ljunghall S, Danielson BG: A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol* 56: 122-124, 1984.
14. Trinchieri A, Nespoli R, Rovera F, Curro A, Zanetti G: Differences Between Single and Recurrent Renal Stone Formers. In: Pak CY, Resnick MI, Preminger GM (ed.), *Urolithiasis*, 1996. Dallas, Millet the Printer Inc, pp. 462-463, 1996.
15. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*, 155: 839-843, 1996.

Received: July 4, 2000

Accepted after revision: September 11, 2000

Correspondence address:

Dr. Juan Alberto Lancina Martín
Avenida Geneal Sanjurjo, 24, 5
15006 La Coruña, España
Fax: ++ (34) (981) 178-052
E-mail: lancina@teleline.es