

ORIGINALES

Litiasis renal recidivante: estudio metabólico e incidencia relativa de las distintas formas

A. Torres, S. Suriá, G. Balaguer*, M. Concepción*, M. Martínez** y V. Lorenzo

Servicios de Nefrología y * Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Canarias. ** Servicio de Bioquímica. Ciudad Sanitaria La Paz. Madrid.

RESUMEN

La nefrolitiasis cálcica (NLC) es una patología relativamente frecuente y con una alta tasa de recidiva. Conocer su alteración metabólica de base es fundamental para su prevención. Nuestro objetivo ha sido conocer la incidencia relativa de las alteraciones metabólicas que la producen y profundizar en la génesis de su trastorno metabólico más habitual, la hipercalciuria idiopática (HCI).

Se estudiaron prospectivamente 80 enfermos con NLC cálcica recidivante y un grupo control de 34 sujetos normales. A todos se les determinó creatinina, ácido úrico, CO_2t , ionograma completo en sangre y orina de veinticuatro horas, además de citraturia y oxaluria. A aquellos con HCI se les repitió el estudio (más PTH-MM y AMPc urinario) en ayunas y tras una semana de dieta hipocálcica; a continuación se realizó un test de sobrecarga de calcio. A 14 controles y 16 HCI se les determinó $25(\text{OH})\text{D}_3$ (HPLC + CPB) basal y calcitriol (HPLC + citorreceptores) basal y tras dieta hipocálcica.

La incidencia fue: HCI aislada, 36,25 %; HCI + hipocitraturia, 5 %; HCI + hiperuricosuria, 12,5 %; HCI + hipocitraturia + hiperuricosuria, 5 %; hipocitraturia + hiperuricosuria, 2,5 %; hipocitraturia aislada, 11,25 %; hiperoxaluria primaria, 3,75 %, e hiperparatiroidismo primario, 3,75 %. La HCI se clasificó de acuerdo a la calciuria en ayunas y AMPc urinario en absorbiva, renal e indeterminada. Los enfermos con HCI tenían calcitriol basal y tras dieta hipocálcica, el cociente calcitriol/PTH más elevado respecto a los controles y el $\text{Tm-PO}_4/\text{GFR}$ más bajo.

En conclusión, la principal causa de NLC fue la HCI (59 %), seguido de la hipocitraturia (24 %). El desbalance calciuria-citraturia fue lo realmente relevante en la génesis de la NLC. El mecanismo patogenético más importante de la HCI probablemente sea una combinación variable de escape renal de calcio, alteración del transporte de fósforo y síntesis excesiva de calcitriol.

Palabras clave: **Nefrolitiasis cálcica. Hipercalciuria idiopática. Hipocitraturia.**

RECURRENT CALCIUM NEPHROLITHIASIS (CNL): METABOLIC STUDY AND PREVALENCE OF THE DIFFERENT FORMS

SUMMARY

CNL is a relative frequent entity, whose underlying mechanisms remain incompletely understood.

Este trabajo ha sido subvencionado por la Consejería de Educación del Gobierno Autónomo de Canarias, la Caja General de Ahorros de Canarias y el Excelentísimo Cabildo Insular de Tenerife.

Correspondencia: Dr. V. Lorenzo Sellares.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
La Laguna (Tenerife).

This prospective study examines the prevalence of the metabolic disturbances associated with calcium stone formation, with special reference to Idiopathic Hypercalciuria (IH).

A total of 80 consecutive unselected patients with recurrent CNL not secondary to urinary tract abnormalities or infection, and 34 normal subjects matched for age and sex, were studied. A standard protocol of two blood and 24 hs urinary determinations, which included oxaluria (oxalate-oxidase) and citraturia (citruse-lyase), was applied to each individual. In IH patients the biochemical study, including urinary cAMP and serum PTH-MM determinations, were repeated using 2 hour fasting urine after 10 days calcium restricted diet obtained by dairy product exclusion, and in 4 hour urine following an oral load of 1 g of calcium. In 14 controls and 16 IH patients serum levels of 25(OH)D₃ (basal) and calcitriol (basal and following calcium restriction) were measured.

The relative incidence of metabolic disturbances were as follow: isolated IH 36.25 %, hypocitraturia + IH 5 %, hyperuricosuria + IH 12.5 %, hyperuricosuria + hypocitraturia 2.5 %, hyperuricosuria + hypocitraturia + IH 5 %, isolated hypocitraturia 11.25 %, primary hyperoxaluria 3.75 % and primary hyperparathyroidism 3.75 %. IH were clasified according to fasting calciuria and urinary cAMP into absorptive, renal and undetermined.

Basal and following low calcium intake, calcitriol levels and calcitriol/PTH were significantly higher and TmPO₄/GFR were lower in IH than in controls.

In conclusion, IHC was the commonest mechanism associated with CNL (59 %), and hypocitraturia was the second (24 %). The citraturia-calciuria imbalance was the more important factor in the pathogenesis of CNL. A variable combination of renal calcium leak, phosphorus transport alteration and excesive synthesis of calcitriol are the main pathogenetic mechanisms in IH.

Key words: *Calcium nephrolithiasis. Idiopathic hypercalciuria. Hypocitraturia.*

Introducción

La litiasis renal (LR) es una patología sumamente frecuente, que afecta del 0,3 al 12 % de la población general¹. Tiene, además, una alta tasa de recidiva, que alcanza al 40 % a los dos años del primer episodio¹. Por esta razón es evidente la importancia de su prevención, ya que de poco servirán las técnicas terapéuticas sofisticadas y costosas si no se previene la aparición de nuevos cálculos. Para ello son fundamentales los estudios metabólicos exhaustivos y fiables que hagan posible la detección de las anomalías que inducen la formación de cálculos y su corrección con tratamiento médico. Este proceder ha demostrado suprimir la recidiva en más del 80 % de los casos de LR recidivante².

Si excluimos las LR secundarias a infección o anomalías de las vías urinarias, los trastornos metabólicos de base que pueden encontrarse son los siguientes: hipercalciuria idiopática, hypocitraturia, hiperuricosuria con litiasis de oxalato cálcico, litiasis de ácido úrico con o sin hiperuricosuria, estados hiperoxalúricos, hiperparatiroidismo primario y cistinuria¹.

Con el propósito de profundizar en los mecanismos litogénicos de nuestra población litiásica, en el presente trabajo nos hemos marcado los siguientes objetivos: 1) conocer la incidencia de las diferentes alteraciones metabólicas que pueden producir LR recidivante, en ausencia de anomalías anatómicas de las vías urinarias o in-

fección; 2) analizar mediante análisis discriminante paso a paso³ los factores de riesgo metabólico litogénico más importantes, y 3) profundizar sobre la patogénesis del trastorno habitualmente más frecuente, como es la hipercalciuria idiopática (HCI).

Material y método

Sujetos estudiados

Desde mayo de 1986 a diciembre de 1988 se estudiaron un total de 80 enfermos no seleccionados, consecutivos, con una edad media de $37,68 \pm 10,64$ años, 41 varones y 39 hembras, todos afectados de LR cálcica recidivante, siendo excluidos los casos con infección y/o anomalías anatómicas de las vías urinarias.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes: expulsión de más de un cálculo o arenilla en dos episodios separados, único episodio de litiasis en pacientes con riñón único o crecimiento de cálculos preexistentes en el control radiológico.

Como grupo control se estudiaron 34 sujetos normales sin enfermedad evidente tras interrogatorio, con una edad media de $31,63 \pm 9,44$ años, 15 varones y 19 hembras. El grupo control no presentaba diferencias en cuanto a edad, sexo o lugar de residencia respecto a los enfermos.

Protocolo de estudio

Tanto los enfermos como los controles fueron estudiados ambulatoriamente, con su ingesta y hábitos normales. En todos ellos se recogieron dos muestras de orina de veinticuatro horas, utilizando como único conservante cristales de timol³. Entre las ocho y nueve horas de la mañana, después de cada recogida de orina de veinticuatro horas, se extrajo en ayunas una muestra de sangre sin estasis y se recogió una muestra de orina recién emitida para medir el pH.

Diferenciación de los subtipos de hipercalciuria idiopática

Una vez diagnosticada la HCl con los dos estudios basales, se somete al enfermo a diez días de dieta restringida en calcio (400 mg/día). La noche del décimo día el enfermo cena a las veinte horas y queda en ayunas. A las veinticuatro horas bebe un vaso de agua; al día siguiente orina a las seis horas y desprecia la muestra, bebiendo entonces un vaso de agua y recogiendo luego la orina de dos horas en un recipiente sin conservante. A las ocho horas se extrae una muestra de sangre y se determinan calcio total e iónico, fósforo, creatinina y PTH-MM. En orinas se determinan calcio, fósforo, creatinina y AMPc.

A continuación el enfermo recibe un desayuno estándar, sin lácteos ni derivados, tomando posteriormente 1 g de calcio elemento. Recoge entonces la orina de cuatro horas, tomando agua al menos en dos ocasiones durante dicho período. Al final del tiempo estipulado se extrae sangre y orina, determinándose calcio, fósforo y creatinina.

Tanto a un grupo de sujetos control (n = 14) como al grupo de enfermos con HCl (n = 16) se les determinaron los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃ en situación basal y los de calcitriol en situación basal y tras restricción dietética de calcio.

Determinaciones bioquímicas

Tanto en sangre como en orina se determinaron los niveles de creatinina, ácido úrico, calcio total, magnesio y fósforo por autoanalyzer, excepto los de calcio urinario y los de magnesio plasmático y urinario, que fueron determinados por espectrofotometría de absorción atómica. El calcio iónico se midió con electrodo selectivo. El sodio, potasio y cloro se midieron en sangre y orina por fotometría de llama, y el CO₂ total en sangre venosa por un método estándar (Radiometer, Copenhagen). En orina se determinaron los niveles de oxalato por el método enzimático de la oxalato oxidasa (Sigma Diagnostics) y de citrato también por un método enzimático (citrato-liasa), utilizando un kit comercial (Boehringer-Mannheim)⁶.

La PTH molécula media (PTH-MM) se midió por RIA utilizando un anticuerpo de cabra contra la PTH bovina que reacciona contra la secuencia 44-68 de la PTH humana (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA), rango normal 60-2.500 pg/ml. El AMPc se determinó por ensayo de competición proteica (CPB) (Diagnostic Products Co.).

Los niveles de 25(OH)D₃ se midieron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y ensayo de competición proteica (CPB), considerándose como valores normales los comprendidos entre 15-40 μ/ml. Los niveles de calcitriol se midieron por HPLC y radiorreceptores específicos de células de timo de ternero según el protocolo de Immunonuclear Co. (CAT n.º 6000) y se consideraron valores normales los comprendidos entre 16 y 42 pg/ml.

Expresión de los valores urinarios

La excreción urinaria de cada parámetro se expresó como concentración, excreción por día y excreción por decilitro de filtrado glomerular (cociente concentración urinaria de sustancia/creatinina en orina, multiplicado por la creatinina plasmática, todo en mg/dl). La tasa máxima de reabsorción del fósforo se calculó a partir del fósforo plasmático y del porcentaje de su reabsorción tubular, según el nomograma de Walton y Bijvoet⁴. Para cada individuo se utilizó la media de las dos determinaciones realizadas.

Los enfermos con más de 4 mg/kg/día de calcio urinario o cuando la calciuria era mayor de 0,14 mg/dl de filtrado glomerular se consideraron portadores de HCl. Ningún sujeto control cumplió alguno de estos criterios ni excretó menos de 270 mg/día de citrato, por lo que escogimos este valor para definir la hipocitraturia. Valores de oxalato en orina superiores a 40 mg/día y de ácido úrico mayores de 800 mg/día (≥ 0,45 mg/dl GFR) para los hombres y de 650 mg/día (≥ 0,40 mg/dl GFR) para las mujeres fueron considerados hiperoxaluria e hiperuricosuria, respectivamente. En los casos en que se utilizaron dos criterios, uno como excreción en veinticuatro horas y otro como excreción corregida para el filtrado glomerular, se consideró suficiente que se cumpliera uno de los dos para establecer el diagnóstico, dado que estábamos ante situaciones de litiasis recidivante.

Resultados

Incidencia relativa de las distintas alteraciones metabólicas

De los 80 pacientes estudiados, y siguiendo los criterios ya señalados, la incidencia relativa de los distintos trastornos metabólicos fue la siguiente: 1) hipercalciuria idiopática aislada (HCl): 29 (36,25 %); HCl más hipocitraturia: 4 (5 %); HCl más hiperuricosuria: 10 (12,5 %); HCl

más hipocitraturia, más hiperuricosuria: 4 (5 %); hipocitraturia más hiperuricosuria: 2 (2,5 %); hipocitraturia aislada: 9 (11,25 %); hiperoxaluria primaria: 3 (3,75 %); hiperparatiroidismo primario, 3 (3,75 %).

Comparación entre enfermos y controles

En la tabla I se comparan los parámetros urinarios de ambos grupos, diferenciando los enfermos en dos subgrupos: hipercalcémicos y normocalcémicos. Los enfermos con litiasis secundaria a hiperoxaluria primaria e hiperparatiroidismo primario fueron excluidos de este análisis. Puede observarse que los enfermos hipercalcémicos se diferenciaron de los controles, además de por excretar más calcio, por excretar más magnesio y ácido úrico y menos citrato. Asimismo mostraron una menor capa-

cidad máxima de reabsorción del fosfato. Sin embargo, los enfermos normocalcémicos sólo se diferenciaron de los controles por excretar menos citrato.

En las tablas II y III se expresa la excreción de citrato en los controles y enfermos, separándolos por sexo. Puede apreciarse que las mujeres normales eliminan más citrato en orina que los hombres.

Patogénesis de la hipercalcemia idiopática

En la tabla IV se presentan los valores de calciuria, excreción de AMPc y PTH-MM para los sujetos normales y los enfermos con HCl, en situación basal y en ayunas tras dieta restrictiva en calcio.

Teniendo en cuenta los valores extremos de los controles, los enfermos se clasificaron en tres grupos, si-

Tabla I. Comparación de los valores urinarios del grupo control, pacientes hipercalcémicos y pacientes normocalcémicos

	Normales (n = 34)	Hipercalcémicos (n = 47)	Normocalcémicos (n = 27)
Volumen (ml/24 h)	1.210 ± 450	1.980 ± 1.070 ■	1.540 ± 560 [▲]
pH	5,52 ± 0,42	6 ± 0,67 ■	5,93 ± 0,74 [▲]
Sodio (mEq/24 h)	139 ± 58	122,41 ± 40,83	133,22 ± 61,60
Calcio (mg/dl GFR)	0,08 ± 0,03	0,21 ± 0,07 ■	0,09 ± 0,03
Calcio (mg/l)	139,26 ± 66,04	182,20 ± 78,42 ■	130,27 ± 75,92
Magnesio (mg/dl GFR)	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,05 ■	0,06 ± 0,04
Magnesio (mg/l)	76,90 ± 28,55	77,46 ± 75,75	69,12 ± 28,54
TmPO ₄ /GFR (mg/dl GFR)	3,61 ± 0,65	2,98 ± 0,79 ■	3,24 ± 0,56 [▲]
Acido úrico (mg/dl GFR)	0,27 ± 0,09	0,39 ± 0,23 ■	0,29 ± 0,12
Oxalato (mg/24 h)	20,84 ± 7,65	24,45 ± 8,42	22,94 ± 9,49
Citrato (mg/dl GFR)	0,34 ± 0,21	0,29 ± 0,17	0,20 ± 0,08 ■
Citrato (mg/24 h)	657,20 ± 423	501,7 ± 308,6	383 ± 215,2 ■
Citrato (mg/l)	635,22 ± 595	314,12 ± 203,2 ■	289,28 ± 213,45 ■

Vs normales. ■ p < 0,005. ▲ p < 0,002. T de Student.

Tabla II. Citrato urinario en las mujeres

	Citrato (mg/dl GFR)	Citrato (mg/24 h)	Citrato (mg/l)
Normal (n = 18)	0,39 ± 0,26	715,54 ± 518,38	832,27 ± 753,53
Hipercalcemia (n = 24)	0,32 ± 0,24	490,36 ± 371,13	336,88 ± 249,35*
Normocalcemia (n = 11)	0,22 ± 0,007*	388,48 ± 238,17*	316,03 ± 274,09*

Vs normales. * p < 0,02. * p < 0,05.

Tabla III. Citrato urinario en los hombres

	Citrato (mg/dl GFR)	Citrato (mg/24 h)	Citrato (mg/l)
Normal (n = 16)	0,28 ± 0,11	588,18 ± 283,61	402,33 ± 150,79
Hipercalcemia (n = 23)	0,26 ± 0,10	512,94 ± 246	288,12 ± 137,88*
Normocalcemia (n = 15)	0,17 ± 0,08*	377,49 ± 192,17*	268,26 ± 158,86*

Vs normales. * p < 0,005. * p < 0,025.

Tabla IV. Calciuria, AMPc urinario y PTH en los diferentes grupos de hiper calciuria idiopática comparados con los controles, en situación basal (B) y tras dieta restrictiva en calcio (DR)

	Calciuria (B) (mg/dl GFR)	Calciuria (DR)	AMPc (B) (nmol/dl GFR)	AMPc (DR)	PTH (B) (pg/ml)	PTH (DR)
Controles (n = 14)	0,08 ± 0,02	0,05 ± 0,03	1,92 ± 0,21	2,08 ± 0,53	249,93 ± 89,35	262,14 ± 6,74
Todos hiper calciúricos (n = 16)	0,21 ± 0,10*	0,09 ± 0,05*	2,11 ± 0,67	2,44 ± 0,75	222,18 ± 61,28	261,35 ± 71,60
Absortivos (n = 8)	0,18 ± 0,05	0,06 ± 0,02	1,90 ± 0,44	1,91 ± 0,43	175,25 ± 45,86	224 ± 67,49
Renales (n = 4)	0,26 ± 0,16	0,13 ± 0,04	2,84 ± 0,53	3,38 ± 0,48	240 ± 35,88	281 ± 77,65
Indeterminados (n = 4)	0,22 ± 0,09	0,14 ± 0,05	1,61 ± 0,45	2,3 ± 0,22	293,75 ± 13,15	311,5 ± 30,97

Vs controles. * p < 0,001.

guiendo los criterios expresados en la tabla V. La HCl se consideró de origen absortivo cuando la calciuria se normalizó tras la restricción de calcio, manteniéndose unos niveles normales de AMPc urinario. Se etiquetó como de origen renal cuando la calciuria permanecía elevada tras la restricción de calcio a la vez que el AMPc mostraba niveles supranormales. Aplicamos el término de HCl indeterminada cuando la calciuria estaba elevada tras la restricción de calcio, pero los niveles de AMPc se mostraban normales.

En la tabla IV se expresan los valores de calciuria, PTH y AMPc urinario en los tres subgrupos de enfermos con HCl.

En las figuras 1 y 2 se representan los valores de 1,25(OH)₂D₃ en situación basal y tras dieta restrictiva en calcio, respectivamente, en los controles y en los enfermos con HCl. Estos mostraron niveles significativamente más elevados en ambas situaciones, fenómeno que no fue restringido a ninguna forma particular de HCl. Los niveles de 25(OH)D₃ fueron similares en los controles y en los enfermos (26,9 ± 6,3 vs 22,8 ± 7,9 ng/ml).

Posteriormente analizamos los factores que regulan los niveles de calcitriol, es decir, la PTH y el fósforo. Los niveles de PTH eran similares entre enfermos y controles (tabla IV) y además el cociente calcitriol/PTH era significativamente más elevado en los enfermos que en los controles (fig. 3). En la figura 4 puede observarse la buena correlación existente entre PTH y calcitriol en los controles, que no pudo confirmarse en los enfermos. Por otro lado, los enfermos mostraron niveles más bajos de

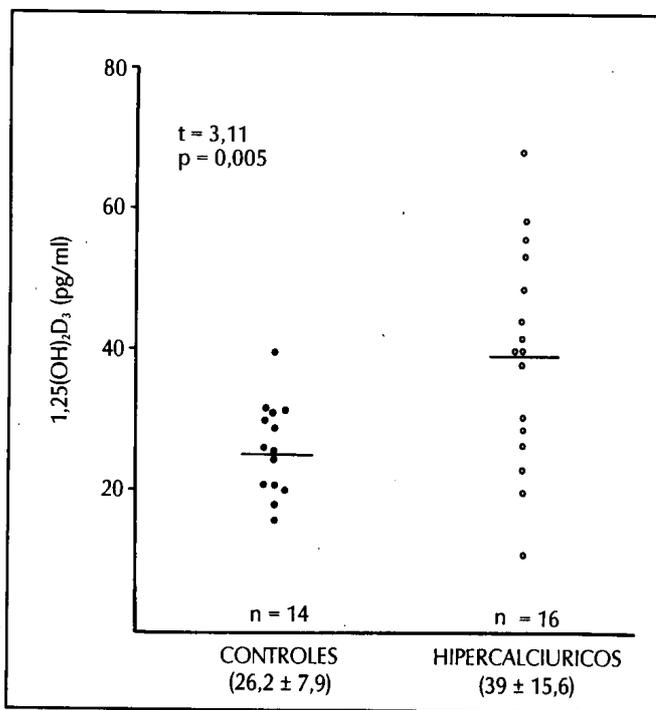


Fig. 1.—Valores plasmáticos de 1,25(OH)₂D₃ en situación basal.

TmPO₄/GFR (fig. 5) que los controles, pero no se observó correlación entre estos niveles con los de calcitriol.

Análisis de los factores de riesgo para desarrollar nefrolitiasis

Mediante análisis discriminante paso a paso⁷ comparamos nuestra población litiásica, excluyendo aquellos casos con infección urinaria o litiasis secundaria, con los controles utilizando todos los parámetros expresados en el estudio basal. Pudo definirse una función discriminante que, utilizando la calciuria (mg/dl FG), citraturia (mg/dl FG) y el TmPO₄/GFR (mg/dl), fue capaz de clasificar correctamente al 82,3 % de los individuos (correlación canónica = 0,62, p < 0,001). El valor medio del centroide para el grupo control fue de 1,07, y para el grupo de en-

Tabla V. Criterios diagnósticos de las distintas formas de hiper calciuria (en ayunas tras la dieta restrictiva en calcio)

	Calciuria (mg/dl GFR)	AMPc urinario (nmol/dl GFR)
Normal	< 0,09	< 2,7
HCl absortiva	< 0,09	< 2,7
HCl renal	≥ 0,09	≥ 2,7
HCl indeterminada	≥ 0,09	< 2,7

HCl: hiper calciuria idiopática.

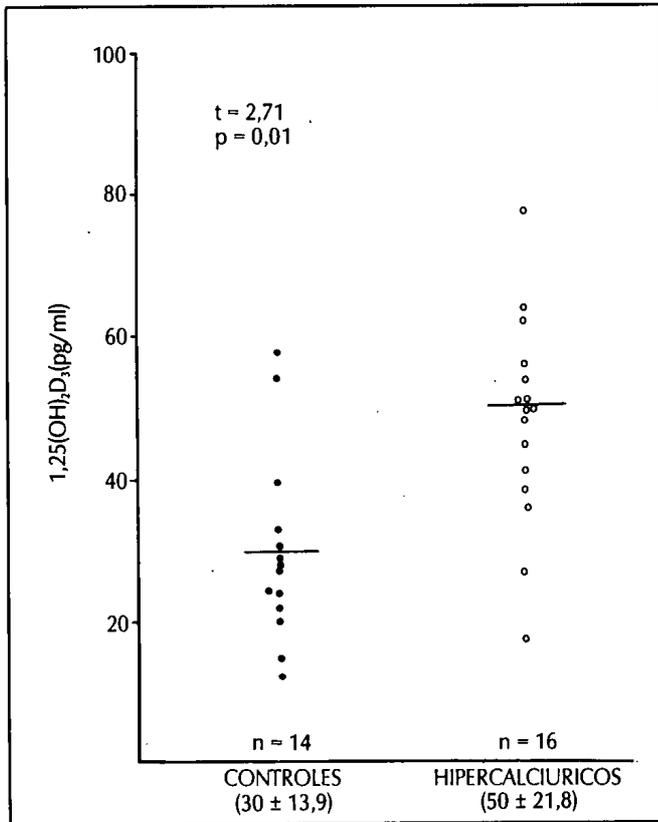


Fig. 2.—Valores plasmáticos de 1,25(OH)₂D₃ tras dieta restrictiva en calcio.

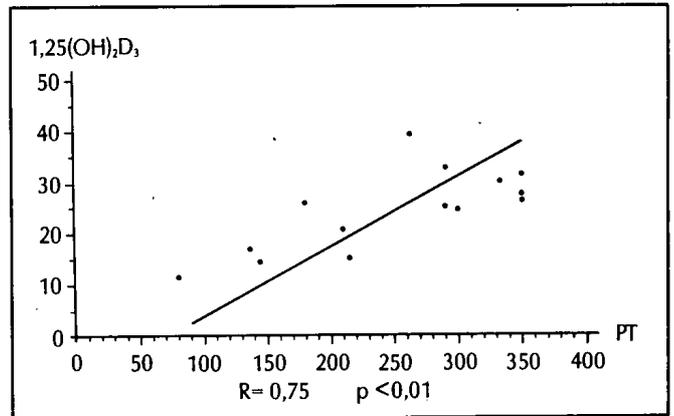


Fig. 4.—Correlación entre los niveles de 1,25(OH)₂D₃ y PTH en los controles.

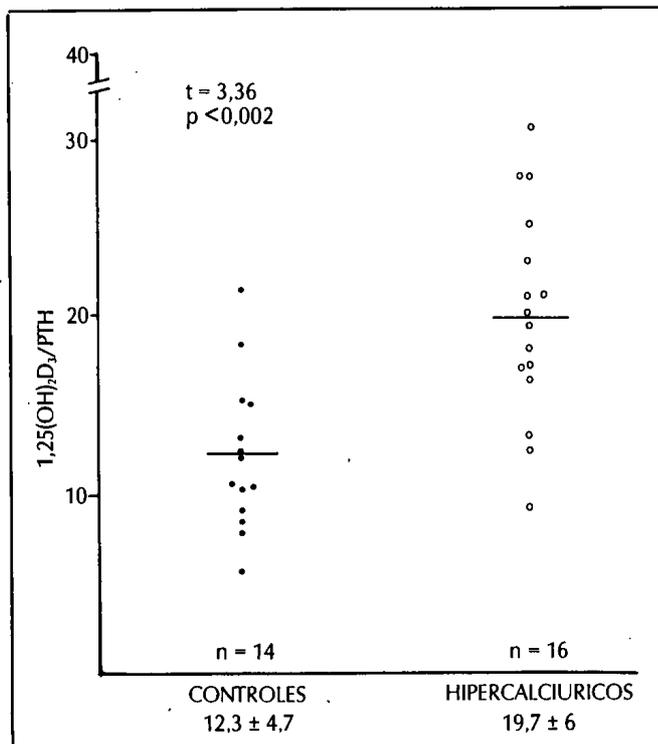


Fig. 3.—Cociente 1,25(OH)₂D₃/PTH en controles y en pacientes con hipercalcemia idiopática.

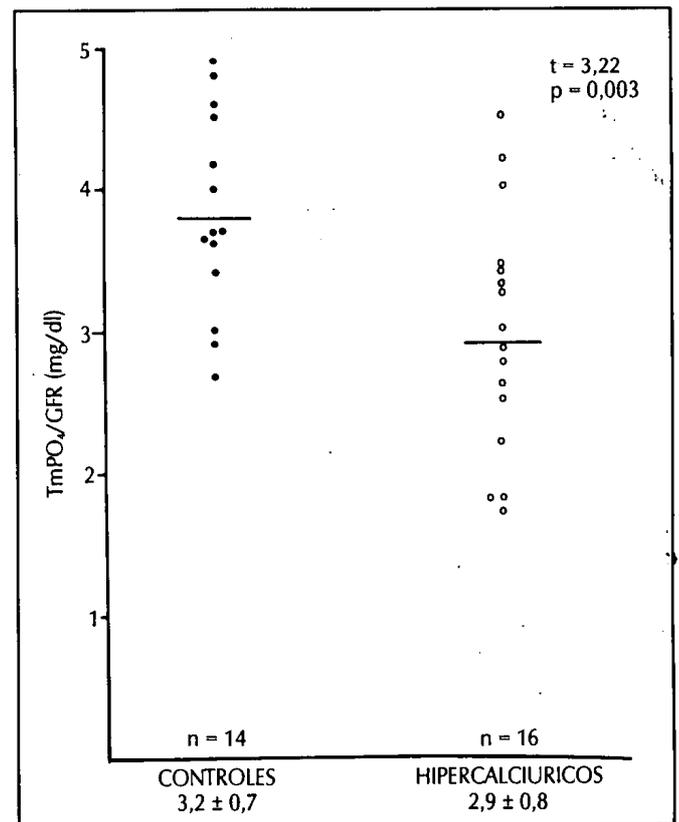


Fig. 5.—Valores de TmPO₄/GFR en controles y pacientes hipercalcémicos.

fermos litiasicos, -0,56. La puntuación discriminante derivada fue:

$$1,86 - 11,07 \times \text{calcituria} + 2,58 \times \text{citraturia} + 0,88 \times \text{TmPO}_4$$

Discusión

La litiasis renal es un problema sanitario de primera magnitud, pues afecta del 0,3 al 12 % de la población general, teniendo además una alta tasa de recidiva^{1,2}. Por otro lado, para su prevención adecuada es necesario corregir el trastorno metabólico de base². La reciente descripción de nuevas alteraciones metabólicas, como la hipocitraturia aislada^{5,6}, y la escasez de estudios dirigidos a conocer estas alteraciones en la población litiasica nos ha movido a realizar este trabajo. Es necesario señalar que nuestro estudio se limitó sólo a la litiasis cálcica, por ser la de mayor trascendencia epidemiológica y terapéutica, excluyéndose los casos secundarios a infección urinaria o fármacos.

La HCl fue la causa más frecuente de nefrolitiasis cálcica, demostrándose en el 59 % de los casos. Una incidencia similar se ha encontrado en otras series⁷⁻⁹. La hiperuricosuria la encontramos en el 20 % de los casos, cifra también similar a la publicada por otros autores¹⁰, estando siempre asociada a hipercalcemia y/o hipocitraturia. Los cálculos formados en esta circunstancia son de oxalato, apareciendo por el fenómeno denominado «epitaxia», por el cual sobre un núcleo de ácido úrico se depositan cristales de oxalato cálcico¹¹. Los cálculos puros de ácido úrico relacionados con diuresis baja y pH urinario ácido^{10,11} no aparecieron en ninguno de nuestros enfermos.

Desde hace tiempo se sabe que el citrato urinario es un potente inhibidor de la formación de cristales de oxalato y fosfato cálcico¹². Por una parte, disminuye la nucleación de dichos cristales al formar complejos solubles con el calcio, descendiendo, por tanto, la actividad iónica de la orina¹³. Por otro lado, también inhibe el crecimiento y agregación cristalinos¹³. Pero sólo recientemente se ha demostrado que los enfermos con litiasis cálcica no secundaria a infecciones urinarias, alteraciones sistémicas o fármacos muestran con frecuencia hipocitraturia, comprobándose por primera vez la importancia del déficit de inhibidores en la génesis de la litiasis cálcica^{3,5,6,13}. Nosotros encontramos esta anomalía en el 26 % de nuestros enfermos, cifra situada entre los valores extremos del 10¹⁴ y 50 %¹⁵ publicados por otros autores. En muchas ocasiones, la hipocitraturia apareció asociada a hipercalcemia y/o hiperuricosuria, mientras que la hipocitraturia aislada se encontró en el 12 % de nuestra serie. Por lo tanto, la determinación de la citraturia, que es una técnica sencilla y de bajo coste, debe ser incluida rutinariamente en la evaluación metabólica de la litiasis cálcica, sobre todo si se considera que la corrección de la hipocitraturia con citrato potásico oral reduce de manera importante la tasa de recidiva de la litiasis^{5,6,15-18}. A la vista de nuestros resultados esto parece de especial relevancia en los enfermos normocalciúricos, pues éstos sólo se diferencian de los controles en que eliminan menos citrato en orina (tabla I). Las causas de esta hipocitraturia no inducida por acidosis sistémica, uso de fármacos o infección urinaria no son conocidas.

Otro hallazgo interesante fue la objetivación de que las mujeres normales excretan más citrato que los varones (tablas II y III). Probablemente, los estrógenos incrementan la citraturia, y de hecho se ha observado que está más elevada en la mitad del ciclo menstrual, coincidiendo con el pico estrogénico¹⁹.

Si bien muchas anomalías metabólicas están asociadas a litiasis cálcica, una forma de saber cuáles de ellas son realmente importantes desde el punto de vista patogénico es comparar una población normal con una litiasica y mediante un análisis discriminante comprobar qué parámetros separan ambas poblaciones con el menor solapamiento³. De esta forma hemos demostrado que utilizando la calciuria, citraturia y el TmPO_4/GFR en la fórmula expresada en la puntuación discriminante (ver resultados) logramos la mejor discriminación entre enfermos y controles. Esto tiene dos implicaciones: a) confirmamos que, más que un aumento de la calciuria o un descenso de la citraturia, es el «disbalance» entre ambos factores lo patogénicamente más importante³, y b) que la utilización de la mencionada puntuación discriminante puede ser muy útil para conocer la respuesta de un enfermo litiasico al tratamiento.

La patogénesis de la hipercalcemia idiopática, la causa más frecuente de nefrolitiasis cálcica, sigue siendo un tema muy controvertido^{20,21}. Inicialmente, con el estudio de la calciuria y de la función paratiroidea en situación basal y tras la restricción dietética de calcio, el grupo de C. Pak y cols.^{22,23} pudo definir dos formas patogénicas bien diferenciadas: la forma absorptiva y la renal. Posteriormente se ha visto que aproximadamente la mitad de los casos tienen un patrón absorptivo: sobre un 10-15 % muestran escape renal de calcio (forma renal), mientras que el resto (35-40 %) no entrarían en ninguno de los dos grupos (forma indeterminada) al presentar una calciuria elevada tras la restricción cálcica, pero sin estimulación paratiroidea²⁴. Unos resultados similares hemos observado nosotros (tabla IV). Sin embargo, varios son los argumentos en contra de la clasificación patogénica mencionada: a) el alto porcentaje de casos con una forma indeterminada; b) si se analiza la distribución de la calciuria tras la restricción cálcica en todos los enfermos, no se encuentra una línea de demarcación clara que separe los absorptivos de los renales, sino que los valores son un continuo entre cifras extremas^{20,24}, y c) cuando tras la restricción cálcica se realizan estudios de balance de calcio, se observa que la mayor parte de los enfermos, independientemente de la forma de hipercalcemia, están en balance negativo, al contrario de los controles^{20,24}. Esto ha hecho pensar que la clasificación mencionada sea artificiosa y que probablemente el trastorno fundamental sea común a todas las formas.

Desde hace tiempo se sabe que los niveles de calciol están elevados en una alta proporción de casos en la HCl²⁴⁻²⁶. Nosotros mismos hemos observado este fenómeno en el 56 % de nuestros enfermos, tanto en situación basal como tras restricción cálcica (figs. 1 y 2), y

esto no estuvo limitado a ninguna forma patogenética. Esta elevación de los niveles de calcitriol puede explicar la patogénesis de las formas indeterminadas y, al ser el balance de calcio negativo tras su restricción, en muchas formas absortivas. Estos enfermos, mientras ingieren una dieta libre, se comportan como absortivos, mientras que al restringirles el calcio en la dieta, y como consecuencia de los niveles elevados de calcitriol, tienen una resorción ósea excesiva que mantiene elevada la calciuria^{20, 24}. Tres son los factores que homeostáticamente pueden elevar los niveles de calcitriol: hipocalcemia, hipofosforemia e hiperparatiroidismo²⁷. Los niveles de calcio eran similares en los enfermos y en los controles, tal y como ocurrió en el caso de la PTH. Sin embargo, el TmPO_4/GFR era más bajo en los enfermos (fig. 5), lo que significa que existe una disminución de la reabsorción tubular de fósforo, hallazgo también demostrado por otros autores²⁸. La falta de correlación del TmPO_4/GFR o la fosforemia con el calcitriol descarta que entre la hiperfosforemia y la elevación del calcitriol exista una relación causa-efecto. Esto significa que la síntesis renal de calcitriol es excesiva en la HCl y no está producida por ninguno de los factores homeostáticos conocidos. De hecho, recientemente el grupo de A. Broadus y cols. ha demostrado de manera directa este fenómeno²⁹. Sin embargo, la teoría que sostiene que una síntesis renal excesiva de calcitriol es el trastorno fundamental en la HCl no es aplicable a todos los casos, pues ya se vio que sólo el 60 % de nuestros pacientes mostraban sus niveles circulantes elevados (figs. 1 y 2). Por otro lado, todos los hallazgos mencionados pueden ser explicados por una alteración de la función tubular proximal, caracterizada por grados variables, de enfermo a enfermo, de escape renal de calcio, trastorno del transporte de fósforo y síntesis acelerada de calcitriol.

Del presente trabajo prospectivo podemos concluir en primer término que la causa más frecuente de nefrolitiasis cálcica en enfermos consecutivos no seleccionados es la hiper calciuria idiopática, lo que significa el 59 % de todos los casos. La hipocitraturia fue el segundo trastorno metabólico en frecuencia, apareciendo en el 24 % del total. Esta se asoció a hiper calciuria idiopática y/o hiperuricosuria, pero en un 11 % de todos los litiasicos la hipocitraturia aislada fue el único trastorno encontrado. En el futuro deben investigarse las causas de este trastorno metabólico, dada su trascendencia. Asimismo, mediante análisis discriminante paso a paso, se ha demostrado que lo realmente importante en la génesis de la nefrolitiasis cálcica es un «desequilibrio» entre la calciuria y la citraturia. Esto significa que en el seguimiento de estos enfermos deben valorarse ambos parámetros conjuntamente. Por último, hemos visto que el 56 % de los enfermos con hiper calciuria idiopática tienen niveles circulantes supra-normales de calcitriol. No obstante, este fenómeno por sí solo no explica la patogénesis de esta entidad en todos los casos. Basándonos en nuestros resultados, lo más probable es que el trastorno fundamental sea una alte-

ración tubular proximal renal, caracterizada por grados variables de escape renal de calcio, alteración en el transporte de fósforo y síntesis excesiva de calcitriol.

Bibliografía

1. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon W, Malek RS y Kurland LT: Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int*, 16:624-631, 1984.
2. Coe FL y Parks JH: Clinical approach. En Coe FL y Parks JH: *Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment*, 1-37. Year Book Med. Pub. Chicago, 1988.
3. Parks JH y Coe FL: A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 30:85-90, 1986.
4. Walton RJ y Bijvoet OLM: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*, 2:209-210, 1975.
5. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K y Pak CYC: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology*, 21:8-14, 1983.
6. Schwille PO, Scholz D, Schwille J, Leutschaft R, Goldberg I y Sigel A: Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. *Nephron*, 31:194-202, 1982.
7. Coe FL y Favus MJ: Disorders of stone formation. En Brenner BM y Rector FC: *The Kidney*. Saunders. Philadelphia, 1981.
8. Coe FL: Treatment of hypercalciuria. *N Engl J Med*, 311:116-118, 1984.
9. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC y Snyder W: The hypercalciurias: Causes, parathyroid function, and idiopathic criteria. *J Clin Invest*, 54:387-390, 1974.
10. Coe FL, Strauss AL y Tembe V: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*, 17:662-668, 1980.
11. Mandel NS y Mandel GS: Physicochemistry of urinary stone formation. En Pak CYC: *Renal Stone Disease* 201-224. Martinus Nijhoff. Boston, 1987.
12. Meyer JL y Smith LH: Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary growth inhibitors. *Invest Urol*, 13:36-39, 1975.
13. Breslau NA y Sakhaee K: Pathophysiology of nonhypercalciuric causes of stone. En Pak CYC: *Renal Stone Disease*. Martinus Nijhoff. Boston, 1987.
14. Rudman D, Kutner MH, Redd SC, Waters WC, Geron GG y Bleier J: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin End Metab*, 55:1052-1057, 1982.
15. Hodgkinson A: Citric acid excretion in normal adults and patients with renal calculus. *Clin Sci*, 23:203-212, 1962.
16. Pak CYC y Adams BV: Potassium citrate therapy of nephrolithiasis. En Pak CYC: *Renal Stone Disease*, 201-224. Martinus Nijhoff. Boston, 1987.
17. Pak CYC y Fuller C: Idiopathic hypocitraturia calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Int Med*, 104:33-37, 1986.
18. Pak CYC, Sakhaee K, Preminger G y Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*, 134:11-19, 1985.
19. Shore E, Derheim AR y Taussky H: The relation of urinary citrate excretion to the menstrual cycle and steroidal reproductive hormones. *Science*, 95:606-607, 1942.
20. Coe FL y Parks JH: Familial (idiopathic) hypercalciuria. En Coe FL y Parks JH: *Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment*, 108-138. Year Book Med. Chicago, 1988.
21. Zerwekh JE: Pathogenesis of hypercalciuria. En Pak CYC: *Renal Stone Disease*, 25-45. Martinus Nijhoff. Boston, 1987.
22. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsed J y Waters O: A simple test for the diagnosis of absorptive, resortiva, and renal hypercalciuria. *N Engl J Med*, 292:497-500, 1975.
23. Pak CYC, Britton F, Peterson R et al.: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *Am J Med*, 69:19-30, 1980.
24. Coe FL, Favus MJ y Crocket T: Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ le-

- vels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med*, 72:25-31, 1982.
25. Shen FH, Baylink DJ, Nieken RL, Sherrard DJ, Ivey JL y Haussler MR: Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. *J Lab Clin Med*, 90:955-962, 1977.
 26. Broadus AE, Insogna KL, Lane R, Ellison AF et al.: Evidence for disordered control of 1,25(OH)₂D₃ production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med*, 31:73-80, 1984.
 27. Sharman VL: Hypercalciuria. En Catto GDR: *Calculus Disease*. Kluwer Academic Pub. Boston, 1988.
 28. Broadus AG, Insogna KL y Lang R: A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin End Metab*, 58:161-169, 1984.
 29. Insogna KL, Broadus AE et al.: Elevated production rate of 1,25(OH)₂D₃ in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin End Metab*, 61:490-495, 1985.