TESIS DOCTORAL

Doctorado Internacional

LITIASIS RENAL CÁLCICA Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA. APLICACIÓN DE MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL TERAPÉUTICO

CALCIUM RENAL LITHIASIS AND LOSS OF BONE MINERAL DENSITY. APPLICATION OF MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT CONTROL

MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía y sus Especialidades

Granada

2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Miguel Ángel Arrabal Polo
D.L.: GR 2176-2012
ISBN: 978-84-9028-071-3

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DON ARMANDO ZULUAGA GÓMEZ, Catedrático de Urología del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que la tesis doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor Internacional, D. MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO bajo el título "LITIASIS RENAL CÁLCICA Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA. APLICACIÓN DE MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL TERAPÉUTICO" ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 15 de Diciembre de 2011

Fdo. Armando Zuluaga Gómez

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DON MIGUEL ARRABAL MARTÍN, Profesor Asociado de Urología del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que la tesis doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor Internacional, D. MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO bajo el título "LITIASIS RENAL CÁLCICA Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA. APLICACIÓN DE MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL TERAPÉUTICO" ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 15 de Diciembre de 2011

Fdo. Miguel Arrabal Martín

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DON SALVADOR ANTONIO ARIAS SANTIAGO, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que la tesis doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor Internacional, D. MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO bajo el título “LITIASIS RENAL CÁLCICA Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA. APLICACIÓN DE MARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL TERAPÉUTICO” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 15 de Diciembre de 2011

Fdo. Salvador Antonio Arias Santiago

A mis padres, Miguel y Pilar

“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra”

Claude Bernard (1813-1878)

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo: A mi padre **Miguel** por ser el ejemplo y espejo en el que mirarme, por su incansable estímulo, por su inestimable ayuda y por sus consejos, sin todo eso esta tesis no hubiese salido adelante, por su cariño y por demostrarme tantas cosas en la vida. Al **Profesor Zuluaga** por su colaboración y disposición en todo momento, por sus consejos y por mantener intacta en mí la ilusión de seguir trabajando e investigando en este proyecto y por el cariño que me ha demostrado en estos años. Al **Doctor Arias**, por su ayuda constante, por su estímulo diario, por demostrarme que un amigo de verdad es lo más valioso que puedes encontrar, por su calidad humana, su humildad y por su puesto su gran valor científico y profesional inigualable.

A todos mis compañeros residentes con los que he compartido horas de trabajo (Antonio, Paco, Víctor, Clara, Samuel, Pili y en especial a Sergio con quien me une además un gran cariño y una gran amistad), compañeros adjuntos (Félix, Mercedes, Manolo Pareja, José Luis Miján, José Luis Martínez, Javier, Adrián, Manolo Cámara, Fernando y Paco), enfermeras y auxiliares del Servicio de Urología del Hospital Universitario San Cecilio

A mis grandes amigos Salva, Juan Jiménez, Juan Garrido, Javi, Miguel Ángel, Sergio por demostrarme siempre que lo son y estar conmigo en los momentos importantes de mi vida

Al Dr. De Haro, Dr. Poyatos, Dra Dávila y Dra. López por su colaboración y disposición en la realización de los estudios bioquímicos y densitométricos de esta tesis doctoral

A toda mi familia por su apoyo constante y por el cariño que me dan.

A mis padres, Pilar y Miguel por haber estado siempre conmigo en los buenos y malos momentos de mi vida, por sus consejos, por su ayuda, por ser el ejemplo a seguir en mí día a día y por su esfuerzo y facilitarme las cosas para llegar hasta aquí. A mí abuela Encarna por dármelo todo desde el primer día en que nací y por estar siempre pendiente de mí. A mi abuela Amparo por su cariño y su ayuda siempre que la he necesitado.

Me gustaría agradecer y dedicar este trabajo a mi abuelo Manuel, fallecido hace años, porque fue mi segundo padre, me enseñó y me inculcó muchas cosas y siempre lo tengo en el recuerdo y a mi abuelo Antonio, también fallecido por la bondad y el cariño con el que siempre me trató y al que tampoco olvido.

Esta memoria para optar al título de Doctor con Mención Internacional es el resultado de muchos años de trabajo, de esfuerzo con varias personas. El Dr. Arrabal con amplia experiencia científica y profesional en el campo de la litiasis urinaria me planteó hace años la necesidad de estudiar en los pacientes litiásicos la presencia de alteraciones en la mineralización ósea. Iniciamos el trabajo en un primer momento estudiando las alteraciones metabólicas de los pacientes con litiasis, para después valorar el efecto sobre la calciuria de las tiacidas. Tras comprobar que íbamos por el buen camino nos adentramos en el análisis de la densidad mineral ósea, marcadores óseos y en el efecto del tratamiento en estos pacientes gracias a la colaboración y ayuda del Dr. Zuluaga. El Dr. Arias colaboró de forma importante en los análisis estadísticos y en la confección de una adecuada metodología para llevar a cabo el trabajo con unos fines adecuados.

Tras haber realizado numerosas publicaciones en revistas científicas tanto nacionales como internacionales de impacto en el área de Urología/Nefrología, haber presentado los resultados en congresos nacionales e internacionales como el Congreso Americano y Europeo de Urología y haber recibido alguna mención y algún premio en relación con esta tesis doctoral, me llena de satisfacción el poder defenderla y presentarla para optar al Título de Doctor. Este trabajo no hubiese sido posible sin la inestimable colaboración de mis 3 Directores de Tesis.

APORTACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

Publicaciones Científicas Internacionales

1-AUTORES: Arrabal-Martín M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Polo MA, García-Ruiz MJ, Zuluaga-Gómez A.

TÍTULO: Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides.

REFERENCIA: Urology. 2006; 68: 956-9 (Impact Factor 2.334)

2-AUTORES: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, Garrido-Gomez J, Lahoz-Garcia C, Zuluaga-Gomez A.

TÍTULO: Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis.

REFERENCIA: BJU Int. 2011; 108: 1903-8 (Impact Factor 3.190)

3.-AUTORES: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Muñoz T, Poyatos-Andujar A, Palao-Yago F, Zuluaga-Gomez A.

TÍTULO: Biochemical Determinants of Severe Lithogenic Activity in Patients With Idiopathic Calcium Nephrolithiasis.

REFERENCIA: Urology. 2011 (Impact Factor 2.334)

4.-AUTORES: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cardenas-Grande E, Merino-Salas S, Zuluaga-Gomez A.

TÍTULO: Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones?

REFERENCIA: Urol Res. 2011 DOI 10.1007/s00240-011-0441-3

Publicaciones Científicas Nacionales

1.-AUTORES: Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A.

TÍTULO: The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis.

REFERENCIA: Actas Urol Esp. 2006; 30: 305-9 (Impact Factor 0.274)

2.-AUTORES: Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A.

TÍTULO: Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. REFERENCIA: Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.

3-AUTORES: Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A.

TÍTULO: The treatment of renal lithiasis with biphosphonates.

REFERENCIA: Arch Esp Urol. 2007; 60: 745-54.

4-AUTORES: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Zuluaga-Gomez A.

TÍTULO: Alendronate and resorptive hypercalciuria.

REFERENCIA: Med Clin (Barc). 2011; 137: 333 (Impact Factor 1.413)

COMUNICACIONES ORALES Y PÓSTER PRESENTADOS

Internacionales

Comunicación 1:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín, Jiménez Pacheco A, Lahoz García C, Miján Ortiz JL, Palao Yago F, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Calcium lithiasis and bone mineral density loss. Relationship beta-crosslaps marker with both pathologies

Entidad organizadora: European Association of Urology

Título del Congreso: XXV Congreso Europeo de Urología

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): European Urology Supplements (1569-9056)

Volumen: 9

Página inicial y final y número de páginas: 166-166 (1)

Lugar de celebración: Barcelona

Fecha de celebración: 16 – 20 Abril de 2010

Comunicación 2:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Jiménez Pacheco A, Arrabal Martín M, de Haro Muñoz T, Dávila Arias C, Jimenez-Pacheco Ar, Zuluaga Gomez A

Título de la aportación: Bone mineral loss in patients with calcium nephrolithiasis, is there a relationship?

Entidad organizadora: American Urological Association

Título del Congreso: 106 Congreso Americano de Urología

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): The Journal of Urology (0022-5347)

Volumen: 185

Página inicial y final y número de páginas: e818 (1)

Lugar de celebración: Washington

Fecha de celebración: 14 – 19 Mayo de 2011

Comunicación 3:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Lahoz García C, Jiménez Pacheco A, Merino Salas S, Valle Díaz de la Guardia F, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: 2-year follow-up of patients with recurrent calcium nephrolithiasis and treated with alendronate sodium

Entidad organizadora: European Association of Urology

Título del Congreso: 1er Congreso de la Sección de Urolitiasis de la EAU (EULIS)

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): European Urology Supplements (1569-9056)

Volumen: 10

Página inicial y final y número de páginas: 502-502 (1)

Lugar de celebración: Londres

Fecha de celebración: 7 – 10 Septiembre de 2011

Comunicación 4:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Lahoz García C, Jiménez Pacheco A, Merino Salas S, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Phosphocalcium metabolism and markers of bone

remodelling in patients with calcium lithiasis

Entidad organizadora: European Association of Urology

Título del Congreso: 1er Congreso de la Sección de Urolitiasis de la EAU (EULIS)

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): European Urology Supplements (1569-9056)

Volumen: 10

Página inicial y final y número de páginas: 476-476 (1)

Lugar de celebración: Londres

Fecha de celebración: 7 – 10 Septiembre de 2011

Comunicación 5:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Jiménez Pacheco A, Lahoz García C, Valle Díaz de la Guardia F, Merino Salas S, Palao Yago F, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Effect of alendronate sodium and 2-year follow-up of patients with recurrent calcium nephrolithiasis

Entidad organizadora: SIU

Título del Congreso: XXXI Congreso de la Sociedad Internacional de Urología

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): Urology (0090-4295)

Volumen: 78

Página inicial y final y número de páginas: S370-S371 (2)

Lugar de celebración: Berlín

Fecha de celebración: 16 - 20 Octubre de 2011

Comunicación 6:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Jiménez Pacheco A, Arrabal Martín M, Lahoz García C, Merino Salas S, González Torres S, Palao Yago F, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Study of phosphocalcium metabolism and markers of bone modelling in patients with calcium lithiasis

Entidad organizadora: SIU

Título del Congreso: XXXI Congreso de la Sociedad Internacional de Urología

Tipo de participación: Póster

Publicación (ISSN/ISBN): Urology (0090-4295)

Volumen: 78

Página inicial y final y número de páginas: S370 (1)

Lugar de celebración: Berlín

Fecha de celebración: 16 - 20 Octubre de 2011

Comunicación 7:

Autor/es: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Jimenez-Pacheco A, Arias-Santiago S, González-Torres S, Lahoz-García C, Zuluaga-Gomez A

Título de la aportación: Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis

Entidad organizadora: EAU

Título del Congreso: XXVII Congreso Europeo de Urología

Tipo de participación: Póster

Lugar de celebración: París

Fecha de celebración: 24 - 28 Febrero de 2012

*Póster aceptado, pendiente de presentar en el mencionado Congreso

Comunicación 8:

Autor/es: Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Jimenez-Pacheco A, Arias-Santiago S, Lahoz-García C, Cámara-Ortega M, Zuluaga-Gómez A

Título de la aportación: The importance of citrate and the calcium/citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis

Entidad organizadora: EAU

Título del Congreso: XXVII Congreso Europeo de Urología

Tipo de participación: Póster

Lugar de celebración: París

Fecha de celebración: 24 - 28 Febrero de 2012

*Póster aceptado, pendiente de presentar en el mencionado Congreso

Nacionales

Comunicación 1:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Valle Díaz de la Guardia F, Arrabal Martín M, López León V, Jiménez Pacheco A, Miján Ortiz JL, Zuluaga Gómez A.

Título de la aportación: Efecto de los bifosfonatos en pacientes con hipercalciuria-osteopenia y litiasis renal

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: XX Reunión Nacional de Litiasis, Endourología y Laparoscopia urológica

Tipo de participación: Póster

Lugar de celebración: Murcia

Fecha de celebración: 31 Enero – 1 Febrero de 2008

Comunicación 2:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Valle Díaz de la Guardia F, Arrabal Martín M, López León V, Merino Salas S, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Efecto de los bifosfonatos en pacientes con hipercalciuria, osteopenia y litiasis

Entidad organizadora: Asociación Andaluza de Urología

Título del Congreso: XXI Congreso de la Asociación Andaluza de Urología

Tipo de participación: Comunicación oral

Publicación (ISSN/ISBN): Actas de la Asociación Andaluza de Urología (1888-9905)

Volumen: 1

Página inicial y final y número de páginas: 43-44 (2)

Lugar de celebración: Córdoba

Fecha de celebración: 8 – 10 Octubre de 2008

Comunicación 3:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Merino Salas S, Miján Ortiz JL, Zuluaga Gómez A, de Haro Muñoz T

Título de la aportación: Utilidad del marcador beta-crosslaps en pacientes con litiasis cálcica

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: XXII Reunión Nacional de Litiasis, Endourología y Laparoscopia urológica

Tipo de participación: Póster

Lugar de celebración: Santiago de Compostela

Fecha de celebración: 27 – 29 Enero de 2010

Comunicación 4:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Merino Salas S, Arrabal Martín M, Valle Díaz de la Guardia F, López León V, Lahoz García C, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Osteopenia / Osteoporosis y litiasis renal

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: LXXV Congreso Nacional de Urología

Tipo de participación: Comunicación oral

Lugar de celebración: Bilbao

Fecha de celebración: 11 – 14 Junio de 2010

Comunicación 5:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Dávila Arias C, López León V, Merino Salas S, Lahoz García C, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Estudio de la relación entre litiasis renal cálcica recidivante y densidad mineral ósea

Entidad organizadora: Asociación Andaluza de Urología

Título del Congreso: XXIII Congreso de la Asociación Andaluza de Urología

Tipo de participación: Comunicación oral

Publicación (ISSN/ISBN): Actas de la Asociación Andaluza de Urología (1888-9905)

Volumen: 5

Página inicial y final y número de páginas: 38-38 (1)

Lugar de celebración: Islantilla (Huelva)

Fecha de celebración: 6 - 8 Octubre de 2010

Comunicación 6:

Autor/es: Arrabal Polo MA

Título de la aportación: Metabolic and bone study in patients with recurrent calcium renal lithiasis. Treatment with sodium alendronate

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: II Rising Stars in Urology

Tipo de participación: Comunicación oral

Lugar de celebración: Granada

Fecha de celebración: 3 – 4 Marzo de 2011

Comunicación 7:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Cámara Ortega M, Tinaut Ranera J, Pareja Vilches M, Palao Yago F, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Uso del alendronato sódico en pacientes con recidiva grave de litiasis renal cálcica

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: LXXVI Congreso Nacional de Urología

Tipo de participación: Comunicación oral

Publicación (ISSN/ISBN): Actas Urológicas Españolas (0210-4806)

Volumen: 35

Página inicial y final y número de páginas: 54-54 (1)

Lugar de celebración: Málaga

Fecha de celebración: 8 – 11 Junio de 2011

Comunicación 8:

Autor/es: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Palao Yago F, Nogueras Ocaña M, López León V, Merino Salas S, Lahoz García C, González Torres S, Zuluaga Gómez A

Título de la aportación: Metabolismo óseo y fosfo-cálcico en pacientes con litiasis renal cálcica

Entidad organizadora: Asociación Española de Urología

Título del Congreso: LXXVI Congreso Nacional de Urología

Tipo de participación: Comunicación oral

Publicación (ISSN/ISBN): Actas Urológicas Españolas (0210-4806)

Volumen: 35

Página inicial y final y número de páginas: 53-53 (1)

Lugar de celebración: Málaga

Fecha de celebración: 8 – 11 Junio de 2011

ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL

1.- Clinical Observership durante 3 meses en Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nueva York (Estados Unidos). Este centro es de referencia Mundial en Patología Urológica.

2.- Rotación durante 1 mes en Clínica UROPRADO S.A.S en Barranquilla (Colombia), para aumentar estudios y conocimientos en el tratamiento de la litiasis urinaria

BECAS RECIBIDAS RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ESTA TESIS DOCTORAL

1.- Beca de la Asociación Andaluza de Urología para la realización de una estancia de 3 meses en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York.

MENCIONES Y PREMIOS RECIBIDOS POR TRABAJOS DE ESTA TESIS

1.- Mención honorífica para el póster “Bone mineral loss in patients with calcium nephrolithiasis. Is there a relationship?” presentado en el AUA meeting en Washington

Autores: Arrabal Polo MA, Jiménez Pacheco A, Arrabal Martín M, de Haro Muñoz T, Dávila Arias C, Jimenez-Pacheco Ar, Zuluaga Gomez A

Organismo que lo concede: American Urological Association, incluido en “The best of Congress AUA”

Fecha: 27 Junio de 2011

2.- Premio Colegio Oficial de Médicos de la provincia de Granada por el trabajo “IMPORTANCIA DEL CITRATO Y COCIENTE CALCIO/CITRATO EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL CÁLCICA Y ACTIVIDAD LITOGÉNICA GRAVE”

Autores: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Arias Santiago S y cols

Fecha: 12 Diciembre de 2011

3.- Premio Real Academia Nacional de Medicina, Premio “Doctor Díaz-Rubio” por el trabajo “LITIASIS RENAL CÁLCICA Y SU RELACIÓN CON LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA”

Autores: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Arias Santiago S, Jiménez Pacheco A

Fecha: 15 Diciembre de 2011

4.- Premio “Prof. López Rodríguez” de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz por el trabajo “SCREENING METABÓLICO DE CALCIURIA, OXALURIA Y CITRATURIA EN PACIENTES CON LITIASIS CÁLCICA”

Autores: Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Arias Santiago S

Fecha: 20 Diciembre de 2011

ABSTRACT

INTRODUCTION

The predominant composition of urinary stones is calcium in 80% of patients and this disease has a high prevalence and annual incidence, being considered as a "disease of civilizations". It affects more frequently to man with respect to women and poses a high health care costs resulting from emergency care, hospitalization and medical and instrumental treatment.

The loss of bone mineral density is one of the bone diseases which most often affects the world population, more common in women than in men and it is a frequent cause of bone fractures with increased morbidity and mortality. Mineral density loss occurs gradually and often the diagnosis is performed when a fracture has occurred spontaneously or with minimal trauma.

In recent years, several authors have tried to link both pathologies, and even in the classification of Pak´s hypercalciuria, one of the subtypes gives prominence to bone implicated in renal loss of calcium.

The aim of this thesis is to study the major metabolic and bone alterations in patients with calcium nephrolithiasis and to evaluate the results of long-term treatment with bisphosphonates and thiazides, with special emphasis on recurrence, bone mineral density and serum and urinary markers of bone remodeling.

PATIENTS AND METHODS

We have performed several studies in patients with nephrolithiasis. Firstly metabolic disturbances in a group of patients with stones of different composition (calcium and others) have been studied. Then we evaluated the outcome of treatment with thiazide diuretics in patients with calcium stones and in a preliminary study we evaluated the results of treatment with alendronate in patients with calcium stones and loss of bone mineral density. Later exclusively in patients with calcium stones, bone turnover markers, bone mineral density

and urinary metabolic parameters were analyzed. Finally, in patients with moderate or severe recurrent calcium stones clinical and laboratory after 3 years of treatment with alendronate and thiazide were studied.

RESULTS

Patients with urolithiasis present in 80% of cases one or more metabolic disorders, being hypercalciuria the most frequent. In these patients with calcium stones and hypercalciuria, the thiazides have proven effective reducing urinary calcium excretion and lithiasis recurrence, controlling the disease in about 80% of patients with or without potassium citrate.

Patients with severe recurrent calcium stones have greater bone mineral density loss than patients with moderate or no stone recurrence. Moreover, in these patients 24-hour urinary calcium, fasting urinary calcium and markers of bone remodeling are significantly elevated. Calciuria, the calcium / creatinine ratio and citraturia are markers for the existence of high lithogenic activity. The fasting calcium / creatinine ratio has proven to be a good marker of bone mineral density loss when it is elevated in urine.

DISCUSSION

The relationship between recurrent calcium urolithiasis, hypercalciuria and bone mineral density loss can be explained by different mechanisms. The negative balance in bone calcium results in bone mineral density reduction, increased of bone resorption markers and serum calcium, promoting calcium urinary excretion and increasing the predisposition to calcium stone formation. In a small percentage of patients a tubular defect that causes urinary calcium loss may be present, causing a decrease of serum calcium with PTH elevated which leads to higher bone resorption. Other factors that may be involved in bone mineral density loss are primary hyperparathyroidism and metabolic acidosis states caused by different etiologies.

Treatment with inhibitors of bone resorption (bisphosphonates) and calcium-sparing thiazide diuretics, cause the stabilization of the balance of

calcium, decreased urinary calcium and markers of bone resorption, the stabilization of lithiasis disease and improvement in bone mineral density

CONCLUSIONS

Patients with recurrent calcium stones and hypercalciuria have loss of bone mineral density, elevated bone resorption marker (β-CrossLaps), increased fasting urinary calcium and the ratio calcium / citrate, being these parameters the main determinants of major lithogenic activity. Bisphosphonate and thiazides treatment is useful in the simultaneous control of both conditions

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN……..41

1.- LITIASIS URINARIA…….42

1.1.- Concepto de litiasis……...42

1.2.- Epidemiología, repercusión social y económica…….43

1.3.- Litogénesis……..51

1.4.- Clasificación de los cálculos renales…….58

1.5.- Factores etiopatogénicos…….63

1.6.- Métodos diagnósticos……..76

1.7.- Tratamiento médico de la litiasis…….81

2.- FISIOPATOLOGÍA DE LA LITIASIS CÁLCICA……88

2.1.- Metabolismo del calcio…….91

2.2.- Metabolismo del fósforo……..93

2.3.- Paratohormona……94

2.4.- Vitamina D……95

2.5.- Calcitonina……97

3.- FISIOPATOLOGÍA DEL HUESO……98

3.1.- Biología ósea……..98

3.2.- Fisiología ósea……99

3.3.- Concepto de pérdida de densidad mineral ósea

(osteopenia/osteoporosis)……104

3.4.- Epidemiología de la osteopenia/osteoporosis……106

3.5.- Factores de riesgo de padecer pérdida de densidad mineral ósea y fractura osteoporótica. Escalas de riesgo……..107

3.6.- Etiopatogenia y clínica de la osteopenia/osteoporosis……..112

3.7.- Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis……117

3.8.- Tratamiento de la osteopenia/osteoporosis……..126

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS……131

1.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO……..132

2.- OBJETIVOS GENERALES……133

3.- OBJETIVOS PRIMARIOS……..134

4.- OBJETIVOS SECUNDARIOS……134

5.- SUJETOS DE ESTUDIO……135

6.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PROPUESTO……135

7.- PROBLEMAS ÉTICOS……136

III. PUBLICACIONES……137

1· Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-594……..143

2· Actas Urol Esp. 2006; 30: 305-309……155

3· Urology. 2006; 68: 956-959……161

4· Arch Esp Urol. 2007; 60: 745-754……..165

5· BJU International. 2011; 108: 1903-1908……175

6· Urology. Doi:10.1016/j.urology.2011.07.1382……181

7· Med Clin (Barc). 2011; 137: 333……189

8· Urol Res. Doi 10.1007/s00240-011-0441-3……191

9. BJU International. Aceptado para publicación……195

10.- En revisión en Bone……211

11.- En revisión en Kidney International……231

IV. DISCUSIÓN……249

1.- ALTERACIONES BIOQUÍMICAS EN PACIENTES CON LITIASIS URINARIA……250

2.- FACTORES BIOQUÍMICOS DETERMINANTES DE LITIASIS RENAL CÁLCICA.....262

3.- OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS Y LITIASIS RENAL CÁLCICA……272

4.- EFECTO DE LOS AMINOBIFOSFONATOS Y TIACIDAS EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL CÁLCICA RECIDIVANTE…….....280

V. CONCLUSIONES……291

VI. BIBLIOGRAFÍA……297

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.- LITIASIS URINARIA

1.1.- Concepto litiasis

La litiasis (del griego *lithos*: piedra) urinaria se manifiesta habitualmente en forma de crisis reiteradas de cólico renal y genera un elevado número de consultas médicas y de ingresos hospitalarios, de gran repercusión económica y social. Actualmente se considera que la litiasis urinaria tiene un origen multifactorial en el que participan factores físico-químicos y anatómicos. Las alteraciones bioquímicas de la orina pueden ser de origen renal o prerrenal como consecuencia de agentes exógenos (hábitos, alimentación, fármacos, bacterias, virus…) o endógenos (endocrinos, metabólicos, inmunológicos, tubulopatías….), que pueden integrarse bajo la denominación de enfermedades sistémicas relacionadas con la litiasis urinaria: a) Enfermedades endocrinas y metabólicas. b) Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. c) Enfermedades del aparato digestivo. d) Enfermedades inmunológicas y tubulopatías. e) Dietas, intoxicaciones y fármacos litógenos. f) Alteraciones del metabolismo de las purinas. A pesar de esta amplia relación de entidades con potencial litógeno, en más del 50% de los casos tenemos que continuar asumiendo el origen idiopático de los cálculos del aparato urinario o relacionarlos con fenómenos físico-químicos y anatómicos locales, por tanto consideramos al urólogo como el especialista más adecuado para asumir o coordinar el diagnóstico y tratamiento de la litiasis urinaria[1, 2].

La litiasis o cálculo urinario es una estructura sólida que se genera en la vía excretora, por alteraciones físico-químicas, desequilibrios endocrinometabólicos y alteraciones anatómicas o hidrodinámicas. Puede influir un factor, pero lo habitual es que sea una conjunción de factores lo que provoque la aparición de la litiasis urinaria. Al cálculo renal se le debe considerar como el producto final de una enfermedad subyacente que denominamos “diátesis litiásica”. La formación del cristal y su crecimiento en la

orina es un proceso complejo influido por numerosos factores, en el que el fenómeno central corresponde a la sobresaturación/cristalización, influido por la ausencia de inhibidores de la precipitación cristalina, fenómenos de epitaxia e inducción y factores anatómicos[3].

Se pueden clasificar las litiasis del aparato urinario en distintos grupos atendiendo a su composición: a) Litiasis cálcica de oxalato y fosfato cálcico, b) Litiasis de ácido úrico y derivados, c) Litiasis infecciosa de fosfato amónico magnésico, d) Litiasis de cistina y aminoácidos, e) Litiasis menos frecuentes y raras de origen farmacólogico y compuestos orgánicos[1]. Con frecuencia se observan diferentes composiciones en el mismo cálculo, la asociación más frecuente es la de oxalato y fosfato cálcico, no obstante los cálculos se identifican por el componente mayoritario y/o por su estructura[4, 5]; Grases los agrupa en 10 tipos y Daudon en 6 grupos y 21 subtipos, ambos autores dan recomendaciones sobre composición y posibles causas etiológicas, destacando especialmente la relación entre los cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar y su origen en la placa de Randall. La Guía de la European Urological Association (EAU) recomienda que en cada paciente se realice al menos el análisis de un cálculo, que nos permita su clasificación y el estudio posterior de los factores de riesgo litogénico[6].

1.2.- Epidemiología, repercusión social y económica

La litiasis urinaria es una enfermedad frecuente, la incidencia estimada en Europa, América del Norte y Países desarrollados es de 0.5-1%, con una prevalencia del 5-10%. En España la prevalencia es del 4-5% con incidencia anual estimada en torno al 0,3%, afectando con más frecuencia al varón que a la mujer con una relación que dependiendo las series es de 2-3:1. Se estima que el 12% de la población de la Unión Europea sufrirá a lo largo de su vida al menos un proceso relacionado con la litiasis, de manera que el riesgo de formar un cálculo en una persona de edad media se estima en un 20% para varones y un 5-10% para las mujeres[7]. En el estudio de Sánchez-Martín se estima que en España la prevalencia actual de la litiasis renal es del 5,06%,

que corresponde a 2.233.214 de casos, con una incidencia nacional media de 0,73% (325.079 nuevos casos por año), datos cercanos a los referidos por autores que han realizado estudios de campo (incidencia anual de 0.3-0.8) o a los realizados en Estados Unidos y Países Europeos[8].

En relación a la resolución del evento litiásico, ésta se produce de manera espontánea con la expulsión del cálculo en un 60-70% mientras que en el restante 30-40% de casos requiere actuación urológica ya sea con litotricia por ondas de choque, ureteroscopia, nefrolitotomía percutánea, cirugía laparoscópica o abierta. La recidiva litiásica es bastante frecuente, apareciendo en el 50% de casos a los 5 años, 60% a los 8 años e incluso hasta 70% en plazos más prolongados. Esto se debe a que aunque se ha solucionado el episodio litiásico, en la mayoría de los casos persisten las alteraciones que han provocado su formación[7].

La litiasis cálcica es la más frecuente de todas, detectándose en un 75-80% de los casos de pacientes con litiasis y su formación está relacionada habitualmente con la presencia de hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipomagnesuria, hipocitraturia, alteraciones del pH urinario, alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, factores anatómicos, solos o asociados entre ellos[3].

En el aspecto económico, podemos afirmar que la litiasis urinaria genera unos costes elevados al necesitar el paciente cuidados médicos repetidos en relación a elevado número de asistencias e ingresos hospitalarios por cólico nefrítico, uropatía obstructiva, infección urinaria, sepsis, tratamientos médicos conservadores, tratamientos intervencionistas del cálculo renal anteriormente mencionados y diagnóstico de los factores etiológicos responsables de la formación del cálculo, tratamiento farmacológico de las alteraciones urinarias y seguimiento de la idoneidad del tratamiento para la corrección de dichas alteraciones. Recientemente se han estimado los costes totales anuales derivados de la urolitiasis en los Estados Unidos, llegando alcanzar la cifra de los 2000 millones de dólares[9].

Diversos factores han sido implicados en la epidemiología de la litiasis urinaria[1,

[10] entre los que cabe destacar:

a) Factores intrínsecos:

1. Genéticos (acidosis tubular renal, cistinuria, hiperoxaluria primaria).

2. Raza (más frecuente en caucásicos y euroasiáticos).

3. Edad (adultos mayores de 40 años).

4. Sexo (más frecuente en varones).

b) Factores extrínsecos:

1. Geográficos (más frecuente en regiones tropicales).

2. Ambientales (más frecuente en los meses calurosos).

3. Alimentarios (ingesta de proteínas animales y/o restricción de calcio en la dieta).

4. Socioeconómicos (más frecuente en profesiones sedentarias y de clase social media).

1.2.1 Factores intrínsecos

Genéticos

La herencia parece desempeñar un papel determinante en el riesgo de padecer cálculos. Alrededor del 25% de los pacientes con cálculos renales tienen una historia familiar de litiasis renal. Además encontraron que los cálculos renales se formaban más frecuentemente en hombres cuando tenían historia familiar de litiasis que cuando no la tenían[11].

Por otra parte, sabemos que existen varios factores hereditarios que provocan litiasis renal. La acidosis tubular renal familiar se asocia a nefrolitiasis y nefrocalcinosis en casi el 70% de los pacientes[12].

La cistinuria es un trastorno generado por un gen homocigoto de herencia recesiva. Asimismo la xantinuria y la dihidroxiadeniuria son trastornos hereditarios infrecuentes que causan litiasis renal. En pacientes con síndromes

de litiasis renal hipercalciúrica ligados al cromosoma X, enfermedad de Dent, nefrolitiasis recesiva ligada al X y con raquitismos hipofosfatémicos recesivos ligados al cromosoma X, se han observado mutaciones en el gen CLCN5, que codifica un canal de cloro[13].

Raza

Las personas de piel blanca tienen mayor predisposición a padecer la enfermedad, los indios norteamericanos y raza negra presentan menor incidencia[1].

Edad

La mayoría de los pacientes informan de un primer ataque de la enfermedad durante la adolescencia, sin embargo el pico de incidencia de enfermedad litiásica aparece entre los veinte y los cuarenta años[14, 15], descendiendo notablemente su frecuencia por debajo de esta edad.

Sexo

La incidencia según el sexo es de alrededor de tres hombres por cada mujer. Varios investigadores han expresado su opinión sobre la tendencia aparentemente similar de padecer enfermedad litiásica en varones y mujeres durante la niñez[16, 17].

También se ha podido comprobar un mayor porcentaje de mujeres que tienen su primer episodio litiásico a una edad mayor de 50 años.

Aún no se conoce totalmente el mecanismo patogénico que condiciona esta mayor morbilidad de la enfermedad litiásica en los hombres y a edades más tempranas de la vida. Aunque pudieran estar relacionados hábitos de vida y dietéticos, se considera que las hormonas sexuales, testosterona y estrógenos, son los factores que verdaderamente están implicados[18].

Esta observación, unida al hecho de que el aumento de los niveles séricos de testosterona conduce a la producción de oxalato por el hígado[19], condujo a postular que los niveles de testosterona más bajos pueden contribuir a proteger a las mujeres y a los niños contra la enfermedad litiásica por oxalato[20].

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

En un estudio del año 1999 se concluyó que los andrógenos aumentan la excreción urinaria de oxalato, la concentración plasmática del mismo y el depósito renal de cristales de oxalato de calcio, mientras que los estrógenos la disminuyen[21].

Sin embargo, Van Aswegen et al[22], hallaron que la concentración urinaria de testosterona en pacientes formadores de cálculos fue más baja que en los controles. Welshman[23], demuestra un incremento de las concentraciones de citrato urinario en mujeres, lo que le llevó a postular que este hecho puede proteger al sexo femenino de la litiasis cálcica. Las mujeres con cálculos recurrentes tienen una prevalencia más alta de hipocitraturia que las que presentan el primer episodio de litiasis[24].

En conclusión, los varones tienen un perfil litogénico más marcado por los efectos de la testosterona; al contrario, las mujeres tienen un mayor efecto reductor sobre la litogénesis urinaria por los efectos de los estrógenos[8]. Como proceso fisiológico de la senectud, se produce, en los varones, un descenso de los niveles de testosterona con lo que se reduce el perfil litogénico, al contrario de lo que ocurre en las mujeres en el que ese perfil aumenta, al disminuir los niveles de estrógenos[25].

1.2.2 Factores extrínsecos

Geográficos

Se han documentado diferencias en la distribución geográfica de la enfermedad entre distintas áreas del planeta e incluso entre regiones de un mismo país, pero estas diferencias parecen estar motivadas más bien por factores alimenticios, medioambientales y socioeconómicos que por razones étnicas[8]. La prevalencia de litiasis urinaria es más elevada en áreas montañosas, desérticas o tropicales. Se observa una alta prevalencia de enfermedad litiásica en los Estados Unidos. Otras áreas de alta incidencias son las Islas Británicas, los países escandinavos, los mediterráneos, el norte de India y Pakistán, el norte de Australia y Europa Central. Las áreas de baja incidencia, incluyen América Central y del Sur, la mayor parte de África, y las

áreas de Australia poblada por aborígenes[1, 20]. También se ha reflejado una diferente distribución geográfica en la localización y composición de los cálculos, que así mismo guarda relación con los hábitos alimenticios y factores ambientales. En los países occidentales predominan claramente los cálculos de oxalato cálcico, mientras que en el tercer mundo adquieren protagonismo los compuestos por fosfato amónico magnésico y ácido úrico.

En lo referente a España, la revisión más reciente de todos los estudios realizados hasta la actualidad sobre la incidencia y prevalencia de la litiasis en España ha sido publicada por la Fundación Puigvert en Mayo 2007. Siete trabajos de los revisados son de ámbito nacional y nueve sobre zonas concretas. La media de incidencia de la urolitiasis en España es del 0,73%, correspondiente a 325.079 nuevos casos por año; y la de prevalencia es del 5,06%, correspondiente a 2.233.214 casos totales[8].

Factores ambientales

Dichos factores adquieren algún protagonismo en la formación de los cálculos. Está demostrada una mayor frecuencia de litiasis en los meses más calurosos del año. La incidencia más alta de cálculos urinarios parece producirse después de alcanzarse la máxima temperatura media anual en el área estudiada. Las elevadas temperaturas aumentan la perspiración, lo que resulta en una orina concentrada, lo que promueve la cristalización urinaria.

Parry y Lister[26], presentaron un punto de vista alternativo, sugiriendo que la exposición a la luz solar causa un aumento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D y un incremento en la excreción de calcio urinario.

Alimentarios/Dieta e Ingesta de líquidos

La dieta desempeña un indiscutible papel en la formación de cálculos, pues influye en el pH y composición de la orina. El consumo en exceso de diversos componentes presentes en los productos alimentarios, como las proteínas de origen animal, las purinas, sal, leche y derivados, etc., provoca una eliminación excesiva de ácido úrico, oxalato, calcio, etc., que favorece la calculogénesis[18].

Clásicamente se recomendaba a los pacientes con litiasis cálcica una dieta hipocálcica (<400mg/24h), para la profilaxis de la litiasis cálcica, pues cabía esperar una reducción de la calciuria. En cambio, se ha visto que además de no tener efecto beneficioso en la profilaxis litiásica, incrementa el riesgo hasta en un 44%[27, 28], además de provocar una pérdida de la densidad mineral ósea y aumentar la excreción de oxalato lo que produce un balance negativo de calcio[29]. Incluso existen evidencias de que una mayor ingesta de calcio disminuye el riesgo de litiasis renal en mujeres jóvenes, sin que la ingestión de suplementos influya en el riesgo. En cambio, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tienen un riesgo aumentado de formación de litiasis de hasta un 20%[30].

La recomendación actual es que los pacientes con litiasis cálcica recidivante sigan una dieta moderada en calcio (800-1000 mg/día).

Dado que la mayoría de cálculos contienen oxalato, implicaría que la reducción del oxalato en la dieta disminuiría no solo el oxalato urinario, sino también los depósitos de cristales oxálicos en los riñones mejorando su función, aunque solo un 10% a 15% del oxalato urinario proviene de la dieta[31].

Hay que tener en cuenta que si bien es importante reducir la ingestión alimentos ricos en oxalato de la dieta (acelgas, remolacha, espinacas, trigo, cacao, nueces, etc.) en los pacientes con litiasis cálcica, especialmente si tienen hiperoxaluria, existen diferencias en los valores de oxalato para una dieta determinada debido al método analítico empleado, variaciones biológicas según cultivo, época de la cosecha, y condiciones de crecimiento[32, 33].

Otro factor a tener en cuenta en la dieta para evitar la recurrencia de litiasis oxalocálcica es la reducción de sal y proteínas animales, esto combinado con una ingesta normal de calcio[34]. Estas dietas condicionan un aumento de la calciuria, la oxaluria y la uricosuria, así como un descenso del pH y del citrato urinario con el que se potencia la calcinogénesis. Se aconseja a todos los pacientes con litiasis un consumo inferior a 150 g/día de proteínas animales[27].

Los cítricos y sus zumos son conocidas fuentes de citrato dietético. De entre todos, el zumo de limón parece ser el que más concentración tiene. Por

tanto, la terapia con limonada ha sido propuesta como un tratamiento potencial para aquellos pacientes con hipocitraturia. Existen divergencias entre los diferentes estudios[35, 36] pero parece evidente que si bien la limonada no siempre mejora el citrato urinario o los niveles de pH permite que los pacientes mantengan una eliminación de orina comparado con la terapia con citrato potásico, por lo que podría ser usado en aquellos pacientes con hipocitraturia que no toleren el tratamiento estándar[33].

Uno de los conceptos predominantes en la literatura es que el aumento de la ingestión de agua, y por tanto de la producción de orina disminuye la incidencia de cálculos urinarios. Parece evidente que a mayor volumen de diuresis, menor posibilidad de precipitación de los solutos presentes en la orina y por tanto menor probabilidad de formación de cálculos. Aunque la dilución resultante del aumento en la ingestión de agua puede incrementar los coeficientes de actividad iónica y en consecuencia facilitar la cristalización, la diuresis acuosa también reduce el tiempo medio de estancia de las partículas cristalina libres en la orina y diluye los componentes de la orina que pueden cristalizar. Además, una baja ingesta de líquidos produce en la orina un estado de sobresaturación para el ácido úrico y un descenso del pH, favoreciendo la formación de cristales de ácido úrico.

En una revisión sistemática de la Cochrane Database, la conclusión a la que se llega es que hay una falta de ensayos clínicos aleatorizados como para concluir de forma tajante que la elevada ingesta de agua previene la recurrencia litiásica[37], aunque existen suficientes estudios observacionales basados en poblaciones y algún ensayo clínico como para poder afirmar que los fluidos como agua, café, té, cerveza y vino, parecen efectivos en la prevención[38].

Socio-económicos/Profesionales

Diversos estudios relacionaron ocupación, clase social y riesgo de formación de cálculos. Se confirmó que el riesgo de formación de litiasis urinaria cálcica estaba aumentado en los países regiones, sociedades e individuos más opulentos, lo cual al parecer está condicionado por una mayor

ingesta de proteínas animales. Las profesiones que conllevan una vida sedentaria tienen un mayor riesgo de litiasis en comparación con trabajos manuales o físicos[13].

1.3.- Litogénesis

La formación de un cristal y su crecimiento en la orina es un proceso dinámico y complejo influido por diversos factores en el que están implicados las distintas teorías existentes, de la sobresaturación urinaria, de la nucleación matricial, de la ausencia de inhibidores y de la epitaxia o inductores. Si evaluamos globalmente el proceso de la formación litiásica, debemos aceptar una teoría combinada en la que participan habitualmente las 4 anteriormente referidas. En definitiva, para que llegue a formarse un cálculo el riñón debe excretar determinadas sustancias por encima del límite de saturación urinaria y pH adecuado para su cristalización, deben existir promotores y facilitadores de la cristalización y debe haber ausencia relativa de factores inhibidores de la agregación de los cristales. En condiciones de normalidad suele existir un balance en la composición de la orina en cuanto a sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización. Si el equilibrio resulta afectado y además existe sobresaturación de alguna de las sustancias que pueden cristalizar, lo habitual es que se desencadene un episodio litiásico[39].

1.3.1. Saturación urinaria

La saturación de una sustancia ionizable se define como el cociente de su producto de actividad iónico en solución y su producto de solubilidad termodinámico. El producto de solubilidad termodinámico provoca que en unas determinadas condiciones de fuerza iónica y temperatura, las concentraciones termodinámicas límite de los iones formadores de la sustancia ionizable en solución sean aquellas correspondientes al estado de equilibrio entre dicha solución y la fase insoluble. Si bien la sobresaturación indica que el proceso de cristalización es posible, no tiene relación directa con la velocidad de cristalización. De hecho existen soluciones sobresaturadas que nunca llegan a

cristalizar, puesto que se necesita de otros factores que más adelante veremos y analizaremos. La tendencia actual de la cristalización hace pensar que es un proceso dinámico en el que ocurren 3 etapas: nucleación, crecimiento cristalino y finalmente agregación cristalina.

La orina según la concentración de sustancias que existan en ella se puede clasificar en infrasaturada, metaestable e hipersaturada dependiendo de la solubilidad de la sustancia, pH, temperatura, presencia de complejantes y fuerza iónica del medio. Cuando la concentración de una sustancia insoluble está por encima de su producto de formación se dice que la solución está hipersaturada y la solución se muestra inestable, tiene lugar la nucleación espontánea de la sal insoluble, su posterior crecimiento y agregación cristalina. Por el contrario, si la concentración de una sustancia es inferior a su producto de solubilidad termodinámico la solución está infrasaturada y se encuentra estable. En la situación en la que la concentración de la sustancia se encuentra entre su producto de formación y su producto de solubilidad, la solución es metaestable, no produciéndose fenómenos de cristalización espontánea, aunque si pueden ocurrir procesos de nucleación heterogénea y crecimiento cristalino en función de la mayor o menor presencia de factores promotores o inhibidores de la cristalización[40].

Por tanto la sobresaturación urinaria de una sustancia, es un factor necesario para la nucleación, crecimiento y agregación del cristal, ya que constituye la fuerza conductora fundamental del proceso de cristalización. No obstante no es el único factor, puesto que individuos con orinas sobresaturadas no forman litiasis, debido a la no existencia de otros factores favorecedores[3].

1.3.2 Factores promotores de la cristalización

Los promotores de la cristalización son sustancias de diferentes características químicas que tienen la capacidad de unirse y combinarse con los componentes urinarios de determinadas fases cristalinas insolubles, catalizando la capacidad precipitante de éstas y hace precipitar dicha fase insoluble sin necesidad de que se verifiquen en orina sobresaturaciones

demasiado elevadas. Estos promotores suelen actuar como nucleantes heterogéneos y conforman el dispositivo estructural sobre el que posteriormente se van a depositar las sustancias cristalinas insolubles que conforman la mayor parte del cálculo. Los activadores de la nucleación se hallan constituidos por mucoproteínas litogenéticas urinarias, focos de necrosis local en forma de placa (placa de Randall) y fenómenos de epistaxia. Las mucoproteínas interaccionan con el fosfato y/o calcio, dando lugar a la polimerización de las mismas de manera que aumenta su peso molecular y disminuye su solubilidad, promoviendo la interacción con más fosfato u oxalato hasta que finalmente se forma el núcleo del cristal. Por otra parte, la calcificación de componentes orgánicos o microlesiones situadas habitualmente a nivel de la papila renal dan lugar a la formación de focos de necrosis local en forma de placa, responsable de la formación de los cálculos papilares[41, 42]. Los fenómenos de epistaxia ocurren por interacción de dos o más sustancias con redes cristalinas de características distintas pero que coinciden en parte de la red. Estos lugares de coincidencia constituyen el sitio de interacción. El fenómeno de epistaxia se da de manera frecuente entre oxalato cálcico monohidrato y dihidrato, fosfatos cálcicos y oxalato cálcico monohidrato y ácido úrico y oxalato cálcico monohidrato. Además de todo lo reflejado con anterioridad existen los llamados activadores de la agregación, que es materia orgánica en la orina que favorece la agregación de partículas cristalinas existentes. Además el efecto del pH urinario favorece la agregación de la hidroxiapatita cuando es alto y del ácido úrico cuando es bajo. Otros agentes que favorecen el proceso de la cristalización son la presencia de cuerpos extraños en la vía urinaria, la estasis urinaria, la infección por gérmenes ureasa positivos y restos de medicamentos en orina[2].

1.3.3 Factores inhibidores de la cristalización

Los inhibidores de la cristalización y formación de urolitiasis son sustancias orgánicas e inorgánicas estabilizadoras de la orina que permiten altas concentraciones de sustancias susceptibles de cristalizar en solución y que actúan bien sobre la superficie del cristal o bien formando complejos más

solubles al unirse a las sustancias insolubles cristalizables. Realmente son todas aquellas sustancias que impiden o dificultan la formación de un determinado material cristalino al intervenir en una o varias de las etapas de la formación de un cálculo. La efectividad de un inhibidor no solo depende de su concentración en la orina sino también de la fuerza impulsora de la cristalización por parte de la sustancia insoluble, de tal manera que a mayor sobresaturación de ésta, mayor será la cantidad del inhibidor requerida para su actividad. Entre los inhibidores de la cristalización urinaria destacan fundamentalmente el citrato, el magnesio, el pirofosfato o el fitato, aunque existen otras macromoléculas con un papel no bien definido que también inhiben la cristalización como glicosaminoglicanos, proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, uropontina, fragmento 1 de la protrombina y litostatina renal[7, 40].

1.3.4 Nucleación cristalina

La nucleación es la primera etapa en la formación de una masa cristalina y consiste en la formación de amontonamientos de iones en forma de núcleos. Algunos de ellos crecen y aumentan de volumen mientras que otros se desmoronan. Cuando un núcleo alcanza un tamaño crítico va a aumentar su volumen en el sistema sobresaturado, se hace más insoluble y con el tiempo alcanza una dimensión macroscópica tras la combinación de otras fases como la de crecimiento cristalino y agregación cristalina. La nucleación cristalina puede ser fundamentalmente de dos tipos: homogénea y heterogénea. En la nucleación homogénea, el núcleo estará formado por la unión de especies que van a constituir los futuros cristales y por tanto la composición del núcleo y del cristal es la misma. Esta nucleación exige unos choques simultáneos y sucesivos elevados de diversas especies en disolución y por tanto la nucleación homogénea es un proceso poco probable, dándose solo en casos de elevados grados de sobresaturación cristalina. La nucleación heterogénea se produce de manera más fácil cuanto menor es la incongruencia de los parámetros reticulares y generalmente se produce a sobresaturaciones más bajas, inferiores al valor crítico para la nucleación homogénea. Cuanto menos se diferencien entre si las estructuras de las dos fases (nucleación y formación

de cristal) más fácil será la nucleación heterogénea y mejor catalizador de la nucleación será el sustrato[1, 43].

1.3.5. Crecimiento cristalino

Los núcleos con dimensiones críticas en soluciones sobresaturadas originados por nucleación crecen por la incorporación gradual de unidades constructivas que formarán el futuro cristal. Este proceso de crecimiento cristalino se puede dividir a su vez en varios subprocesos: a) Llegada de la unidad constructiva a la capa de adsorción en la superficie del cristal desde la disolución. B) Desplazamiento de la unidad constructiva por la capa de adsorción hasta alcanzar un lugar donde adherirse al cristal. C) Adsorción en el punto de incorporación junto con desolvatación completa. D) Formación de enlaces fuertes, con los que se consigue la incorporación de la unidad constructiva a la red cristalina.

Las unidades constructivas se van incorporando al cristal según un orden energético decreciente, ocupándose primero los defectos de superficie, luego los defectos de posibles escalones y finalmente las fracturas de escalón hasta ir completando el proceso e ir conformando planos cristalinos completos[43].

1.3.6. Agregación cristalina

La agregación puede dividirse en dos partes: primaria y secundaria. La agregación primaria consiste en el crecimiento de cristales sobre las caras de un cristal ya existente que favorece su desarrollo. Este tipo de agregación depende de la naturaleza de los cristales, siendo muy favorable para el oxalato cálcico. La agregación secundaria consiste en la unión de una serie de cristales ya formados como consecuencia de enlaces débiles que se establecen entre ellos por puentes cristalinos o por la presencia de sustancias orgánicas como uromucoides, que actúan como puente de unión entre los cristales. Estos procesos son importantes cuando en el medio existe una importante cantidad de cristales como es el caso de litiasis de fosfato cálcico, donde suele darse una elevada cristaluria[43].

1.3.7. Morfología renal

La formación de un cálculo renal requiere además de todo lo visto con anterioridad, que los cristales puedan crecer hasta alcanzar un tamaño que impide su expulsión espontánea asintomática del aparato urinario, para lo cual deben quedar retenidos en el tracto urinario superior. La presencia de cristales en orina y la urolitiasis no están siempre correlacionadas, de manera que la cristaluria es útil para manejar un episodio de sobresaturación urinaria mediante la formación de un gran número de cristales pequeños que pueden ser rápidamente eliminados del tracto urinario superior. Los mecanismos de retención de los cristales se encuentran relacionados con la morfología del aparato urinario. Las cavidades con baja eficacia urodinámica y/o la presencia de urotelio papilar dañado son los principales factores que favorecen la retención de cristales hasta conformar la entidad de litiasis renal.

La existencia de alteraciones del epitelio de la papila renal favorece su acción con nucleante heterogéneo y tiene lugar el desarrollo inicial de sustancias ancladas de sales insolubles como oxalato cálcico o fosfato cálcico. Sobre esos nidos anclados al urotelio tiene lugar el desarrollo del resto del cálculo en función de las características individuales de cada paciente. El papel de algunas macromoléculas anteriormente comentadas (glicosaminoglicanos, proteína Tamm-Horsfall…) parece ser el de lubricar el urotelio para producir una capa protectora antiadherente que evite la formación y desarrollo de depósitos sólidos sobre el epitelio renal, de tal forma que los cristales anclados solo se formarían en las zonas donde está capa hubiera sido destruida[43].

La presencia de cavidades con baja eficacia urodinámica como consecuencia de un flujo urinario disminuido retienen la orina durante largos periodos de tiempo en el tracto urinario superior, facilitando la formación de cálculos renales. Se distinguen dos tipos de cálculos según la zona de formación: A) Los cálculos de cavidad compactos que se forman como consecuencia de una retención de una partícula libre en una cavidad abierta durante un tiempo suficiente para que se desarrolle sobre ella una capa de cristales de oxalato cálcico, ácido úrico o fosfato cálcico, debido a

sobresaturaciones urinarias elevadas y/o déficit de inhibidores. B) Los cálculos de cavidad porosos se forman en cavidades cerradas, donde la orina queda estancada como consecuencia de la sedimentación de algunas partículas que favorecen el desarrollo desordenado de grandes cristales de sustancias respecto a las que la orina se encuentra sobresaturada, lo que resulta en una estructura porosa del cálculo.

Los últimos trabajos sobre la patogenia litiásica refieren los siguientes acontecimientos[44]: Se formaría inicialmente una placa cristalina de fosfato cálcico en la zona basal del urotelio en diversas zonas de la papila calicial, con la exposición de esa placa (Randall) a la orina por lesión del urotelio, después se añadiría una capa proteica (matrix) derivada de las proteínas urinaria e iones, sobre la que a su vez se depositarían cristales de apatita en un principio y posteriormente variables capas de oxalato cálcico provocando crecimiento y extrusión en la papila. Este método de formación sería el más frecuente en casos de litiasis cálcica recidivante. En casos de abundante sobresaturación, como es el caso de cistinuria, acidosis tubular distal, hiperparatiroidismo y cirugía intestinal se formarían acúmulos cristalinos en los túbulos colectores con destrucción de las células tubulares y zonas de fibrosis intersticial con protrusión de estos conglomerados litiásicos por los conductos colectores dilatados directamente hacia la papila. Por último en ciertos casos los cristales parecen formarse en solución de forma libre, por afinidad cristalina y sobresaturación formando grupos de cristales que no están sujetos a ninguna zona anatómica como puede ser el caso de importantes hiperoxalurias tras cirugía abdominal.

Los pasos intermedios de la formación de cristales tienen que ver con la sobresaturación, requisito imprescindible para el cambio un soluto de fase líquida a sólida. El punto teórico de sobresaturación y formación del cristal en una solución pura es el producto de solubilidad. Sin embargo la orina es un medio complejo donde interactúan factores químicos y físicos, y admite concentraciones mayores de soluto, el punto en el que efectivamente la orina no puede mantener más soluto en fase liquida se llama producto de formación

y el espacio entre ambos productos, se denomina zona metaestable. En esta zona intervienen sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización, como el citrato. Otros factores a tener en cuenta son el volumen urinario que afecta directamente a la saturación y el pH que influye de forma muy importante en la precipitación de diversos cristales (ácido úrico y fosfato cálcico).

1.4.- Clasificación de los cálculos renales

Existen fundamentalmente 6 grupos en los que podemos incluir la litiasis renal:

- Litiasis de oxalato cálcico
- Litiasis de fosfato cálcico
- Litiasis de ácido úrico
- Litiasis de estruvita o infecciosa
- Litiasis de cistina
- Litiasis medicamentosa

Nos ocuparemos de analizar la litiasis de oxalato cálcico y de fosfato cálcico, que son las que presentan un componente cálcico en su estructura.

El estudio detenido de la composición y estructura de los cálculos renales nos ha permitido conocer los mecanismos físico-químicos de la formación de los mismos y ha posibilitado el desarrollo de clasificaciones que relacionan la composición y estructura de los cálculos renales con sus mecanismos de formación y con los posibles factores urinarios responsables de su formación. Estas clasificaciones son importantes en la práctica clínica ya que permiten conocer las posibles alteraciones urinarias susceptibles de haber producido el evento litiásico, dando información útil para el tratamiento de estos pacientes[4].

1.4.1. Cálculos de oxalato cálcico

El oxalato cálcico es el componente mayoritario de la litiasis urinaria en más del 75% de los casos presentándose de dos formas diferentes, una como oxalato cálcico monohidrato (COM) y otra como oxalato cálcico dihidrato (COD). La forma dihidratada del oxalato cálcico es la fase termodinámicamente

inestable del oxalato cálcico y en contacto con la fase líquida se transforma en la forma monohidratada que es la más estable. La formación de cristales de COD sólo se puede explicar considerando factores cinéticos, y por tanto para valores elevados de la relación calcio/oxalato, fuerza iónica elevada, citrato en cantidad importante y fosfato de calcio coloidal, la producción de la forma dihidratada es cinéticamente más favorable que la formación monohidratada.

No es extraño por tanto, que los factores etiológicos relacionados con la formación de estos dos compuestos sean diferentes, de tal manera que la formación de COM se da con frecuencia en condiciones de normocalciuria con déficit de inhibidores, mientras que la formación de COD suele darse en condiciones de hipercalciuria con excreción normal de citrato y pH urinario >6[4].

Cálculos de oxalato cálcico monohidrato

Distinguimos dos tipos de cálculos de COM:

- Cálculos papilares de COM: Son aquellos que crecen anclados a la papila renal, de manera que en su superficie se puede distinguir un punto de anclaje papilar. Este tipo de cálculos dispone de un corazón central variable a partir del cual crece una capa de COM formada por yuxtaposición columnar de cristales laminares que crecen perpendicularmente a la superficie del corazón y que quedan interrumpidos en ocasiones por acumulaciones de materia orgánica cada 100 micrometros. Como hemos comentado la formación del núcleo representa la primera y la etapa más importante en el desarrollo de un cálculo papilar de COM y puede presentar distintas estructuras: Núcleo constituido fundamentalmente por cristales de COM dispuestos aleatoriamente, Núcleo formado por materia orgánica, Núcleo constituido por capa densa, plana y fina de materia orgánica calcificada por hidroxiapatita (HAP) y Núcleo constituido por esferolitos de HAP.
- Cálculos no papilares de COM: Son aquellos sin un punto detectable de anclaje a la papila renal, se forman en la cavidad renal y pueden ser porosos o compactos. Los cálculos porosos no tienen un núcleo

organizado sino que tienen una disposición interna aleatoria con oquedades o bien vacías o bien englobando esferas de HAP. La morfología externa del cálculo se encuentra determinada por la presencia de glóbulos de COM de forma semiesférica y estructura autónoma. Este tipo de cálculos se forma en cavidades con aberturas estrechas y con una urodinámica deficiente. La sedimentación de partículas sólidas en estas cavidades podría representar la primera etapa de formación de estos cálculos. Los cálculos compactos tienen un núcleo establecido que sirve de nido para el desarrollo de la litiasis. El corazón está compuesto principalmente por materia orgánica sola o mezclada con HAP. Los cristales se orientan de forma perpendicular a este corazón y también se forma en cavidades abiertas con una urodinámica deficiente. La primera etapa de formación estaría representada por el depósito de materia orgánica y su calcificación por HAP. A pesar de las diferencias morfológicas entre un cálculo de COM poroso y compacto, los factores etiológicos son similares: retención de materia orgánica, formación de HAP producen que se formen los cristales columnares de COM[7, 39].

Cálculos de oxalato cálcico dihidrato

Similar a los anteriores, se dividen en:

- Cálculos papilares de COD: Consisten en un pequeño cálculo papilar de COM sobre el que crecen grandes cristales bipiramidales de COD, formando el cuerpo principal del cálculo como un gran agregado primario de cristales de COD generado mediante mecanismos de intercrecimiento y desarrollo de cristales gemelos. Se forman sobre un urotelio papilar dañado que primero induce la formación de COM y luego con unas condiciones urinarias favorables de pH, calciuria… induce el desarrollo de COD sobre el núcleo de COM
- Cálculos no papilares de COD: Se clasifican a su vez en dos grupos según su morfología externa:

- Cálculos constituidos por cristales de COD bipiramidales y cantidades variables de COM resultado de la transformación del COD mediada por la presencia de orina. Estos cálculos pueden contener pequeñas cantidades de HAP distribuida irregularmente entre los cristales de COD. La sedimentación de algunas partículas sólidas en cavidades abiertas con una urodinámica deficiente puede ocasionar el desarrollo de cristales de COD en condiciones favorables (hipercalciuria, citrato normal, pH > 6). Los cristales de COD se multiplican gracias a mecanismos de intercrecimiento y formación de cristales gemelos mediante agregación primaria dando lugar a la formación del cálculo.
- Cálculos formados por cristales de COD, alguna cantidad de COM e importantes cantidades de HAP y materia orgánica que se disponen de forma alternativa formando capas bien diferenciadas. Este tipo de cálculos se formaría en presencia de cavidades con aberturas estrechas y baja eficiencia urodinámica. La sedimentación de materia orgánica y calficiación por HAP induce el desarrollo de cristales de COD cuando coexisten niveles elevados de calcio y normales de citrato. La existencia de capas de HAP y COD puede estar relacionada con modificaciones dietéticas[4, 39].

1.4.2. Cálculos de fosfato cálcico

Se pueden distinguir principalmente dos tipos de cálculos formados por fosfato cálcico, los cálculos de brushita (BRU) y los de hidroxiapatita (HAP). Además también se han encontrado otros fosfatos como el carbonato de apatita o whitlockita.

Para valores de pH < 5, la fase termodinámicamente estable en contacto con el sistema acuoso Ca-PO4-Mg es la brushita, mientras que la HPA lo es para valores de pH > 5. Debido a esto cualquier otro fosfato cálcico que se haya formado se transformará en uno u otro compuesto según las condiciones existentes a través de procesos mediados por disolución en el medio. En este

aspecto, el magnesio parece jugar un papel importante sobre la fase insoluble formada ya que éste inhibe la cristalización de HAP pero no ejerce influencia sobre la brushita[45].

Cálculos de hidroxiapatita

Los cálculos de HAP contienen una cantidad considerable de materia orgánica y presentan un interior cavernoso lleno de cavidades en donde se acumulan gran cantidad de esferas de HAP con un tamaño entre 5-10 micrómetros de diámetro y compuestas de material amorfo. La estructura fina propia de estos cálculos se caracteriza por la aparición frecuente de capas de material amorfo, llamadas capas de HAP aspidínica. De forma esporádica la masa del cálculo puede tener grandes objetos esféricos de tamaño superior a 10 micrómetros constituidos por capas aspidínicas concéntricas que se forman independientes al resto del cálculo y que quedan atrapadas posteriormente en su interior.

Estos cálculos se forman en espacios confinados con baja eficiencia urodinámica en donde sedimentan pequeñas partículas de materia orgánica que se distribuyen en forma de capa sobre la pared de la cavidad o la superficie interna del cálculo en desarrollo. Esta capa es calcificada por HAP en condiciones urinarias favorables de pH urinario > 7 y baja concentración de magnesio.

Cálculos de brushita

Los cálculos de brushita no son generalmente compactos: suelen contener numerosas cavidades parcialmente llenas con partículas esféricas de HAP y pequeñas cantidades de materia orgánica. Los cristales de brushita tienen forma plana y alargada y están ordenados radialmente dando lugar a grandes formaciones en las que están separados por fisuras microscópicas laterales. Además estos cristales quedan frecuentemente interrumpidos formando láminas visibles macroscópicas compuestas por nuevos cristales que han nucleado en la parte superior de una capa cristalina compacta. La estructura interna está constituida por una distribución ordenada de pequeños

cristales planos de brushita. Aun así, se pueden observar también agregados de cristales bien desarrollados. La superficie de estos cálculos está formada fundamentalmente por puntas de cristales de brushita de forma plana. Estos cálculos se forman en cavidades renales con poco eficacia urodinámica con grandes aberturas y en condiciones favorables de pH<7 y magnesio en torno a 60 mg/l en orina.

La Guía de la EAU recomienda que en cada paciente se realice al menos el análisis de un cálculo, que nos permita su clasificación y el estudio posterior de los factores de riesgo litogénico. El análisis del cálculo debe realizarse por microscopía esteroscópica combinada con espectrografía infrarroja o difracción de Rayos X[6].

1.5.- Factores etiopatogénicos

En primer lugar decir, que en la mayoría de los casos de litiasis no se identifica un factor determinante, sino que son varios los factores que deben estar involucrados para que se forme un cálculo.

Los mecanismos litogénicos primarios son aquellos dependientes del estado de saturación de la orina, del grado del flujo urinario y del estado de las células tubulares renales[18].

Entre los mecanismos primarios son determinantes los cambios en la composición de la orina que conducen a un estado de saturación, ya sea por exceso en la excreción urinaria de sustancias cristalizables (calcio, oxalato, úrico, cistina), baja diuresis, cambios en el pH o déficit de inhibidores de la cristalización (citrato, magnesio, pirofosfato, macromoléculas) [18]. En orina normal la concentración de oxalato de calcio es varias veces más elevada que su solubilidad en agua. Sin embargo, bajos volúmenes urinarios, elevados índices de excreción de calcio, oxalato, fosfato o uratos, así como baja excreción de citrato y magnesio aumentan la supersaturación del oxalato cálcico. Debido a los inhibidores y otras moléculas, la precipitación del oxalato cálcico en orina ocurre solo cuando su supersaturación es 7 a 11 veces su solubilidad[33].

Un concepto fundamental para comprender la génesis de los cálculos urinarios es el de agregación. Los núcleos de cristal antes descritos no pueden hacerse lo suficientemente grandes como para ocluir los túbulos renales en los 5 a 7 minutos que tardan en pasar por ellos antes de entrar en la pelvis renal, sin embargo si pueden agregarse entre ellos en menos de un minuto[46].

Por lo tanto es la combinación de crecimiento y agregación litiásica lo que explica la enfermedad litiásica y no el crecimiento sólo. Aquí es donde entran en juego los inhibidores y promotores de la formación de cristales. El magnesio y el citrato inhiben la formación de los cristales. La nefrocalcina, una glucoproteína ácida de origen renal inhibe la nucleación, crecimiento y agregación de cristales de oxalato cálcico[47]. La proteína de Tamm-Horsfall, la proteína más abundante de la orina, inhibe la agregación[48], mientras que la uropontina (proteína rica en ácido aspártico) inhibe el crecimiento de cristales[49]. La bicunina[50], también se señala como un eficiente inhibidor de la nucleación y agregación de los cristales[33].

Otro tipo de sustancias actúan como promotoras de la formación de cristales: Los glucosaminoglucanos promueven la nucleación pero inhiben la agregación y el crecimiento[51]. La proteína de Tamm-Horsfall, puede actuar como inhibidor o como promotor de agregación, dependiendo de su peso molecular y su estado de autoagregación[52].

1.5.1. Factores de riesgo metabólico en la litiasis cálcica

Hipercalciuria

La litiasis renal cálcica está presente hasta en el 75-80% de los pacientes diagnosticados de litiasis renal[53], y en muchos casos tras la realización de estudio metabólico se observa la presencia de una o más alteraciones que condicionan o facilitan la formación de la litiasis[53, 54]. En adultos, la hipercalciuria suele ser la alteración metabólica que con más frecuencia se observa tras estudio de orina de 24 horas[7, 55], aunque la hipocitraturia también es una alteración metabólica frecuente sobre todo en los niños[55].

Se considera hipercalciuria cuando la eliminación urinaria de calcio es superior a 260mg/24h, o más exactamente, cuando es superior a 4mg/Kg de peso/día o > 15mg/dl.

El exceso de calcio urinario puede deberse a distintos mecanismos; absortivo, renal y resortivo.

a. *Hipercalciuria absortiva**:*** Se produce por aumento en la absorción intestinal del calcio de la dieta. El consiguiente incremento de calcio en sangre se traduce en un aumento del filtrado glomerular del mismo, y a la vez provoca una supresión paratiroidea, que disminuye la reabsorción tubulorrenal de calcio.

· *Diagnóstico*: Calcio urinario aumentado, Calcio sérico normal, PTH normal o disminuida, cociente calcio/creatinina en orina postayuno nocturno normal (< 0.11) y elevado tras la sobrecarga de calcio oral en orina de cuatro horas (> 0.22). La vitamina D generalmente suele estar elevada. La calciuria en ayunas es normal.

Según Pak se distinguen tres tipos:

- **Tipo I:** es la forma más grave. Se manifiesta tras una dieta hipocálcica, haciéndose más notable con una sobrecarga oral de calcio. La absorción de magnesio es normal pero la de oxalato está aumentada. Los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D están aumentados en el 50% de los pacientes con hipercalciuria absortiva, por lo que parece que esta condición es secundaria en la mitad de casos al aumento de metabolitos de la vitamina D. Además de la hipervitaminosis D ya comentada, otras causas son; la sarcoidosis de Beisner-Boeck-Schauman (la causa más frecuente de insuficiencia renal en la sarcoidosis es la nefropatía cálcica, ya que el 60% de los pacientes tienen

hipercalciuria). El *calcitriol* segregado por los macrófagos de los granulomas, parece ser el responsable de dichas alteraciones en el metabolismo del calcio. La asociación de *adenopatías hiliares pulmonares, eritema nodoso y uveitis aguda son patognosmónicos de sarcoidosis)***,** beriliosis, hipotiroidismo, enfermedad del pañal azul, síndrome lactoalcalino de Burnett (se ha descrito en pacientes en tratamiento por úlcera péptica con régimen de Sippy, que incluía la ingesta abundante de leche y alcalinos absorbibles, entre ellos las sales de calcio). El aumento del aporte oral de calcio asociado al aumento de su reabsorción tubular por la alcalosis metabólica, originaba una nefrocalcinosis e insuficiencia renal idiopática[56].

- **Tipo II:** es la forma más leve. Se manifiesta solamente tras la sobrecarga oral, por lo que para su diagnóstico es imprescindible la realización de esta prueba.

- **Tipo III *(Síndrome De Toni Debré Fancon)***: Estos pacientes muestran un fosfato sérico bajo, por lo que el aumento en la absorción intestinal de calcio se produce por una estimulación en la producción de vitamina D, debido a la disminución de los niveles séricos de fosfato. Debido al aumento de absorción de calcio aumenta este ión en sangre. Se produce mayor filtrado de calcio y se suprime la producción de PTH, lo que disminuye a su vez la reabsorción tubular de calcio y se produce la supresión de la producción de 1-25 dihidroxivitamina D. La combinación de aumento de filtración y descenso de reabsorción nos lleva a la hipercalciuria.

b. *Hipercalciuria renal*: se debe a una *disminución de la reabsorción tubulorrenal de calcio*, con el consiguiente aumento de la excreción. Esto hace que disminuya los niveles séricos de calcio y se estimule la función paratiroidea (la PTH y Calcitonina, al igual que las tiazidas y la alcalosis metabólica estimulan la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle y TCD, aunque el 60% de la resorción ocurre en el TCP, al igual que el fósforo). La consecuencia es un aumento de la absorción intestinal de calcio por elevación de la Vitamina D, y aumento de la movilización ósea de calcio, que compensan la perdida renal y mantienen normal la concentración sérica de calcio, a pesar de que exista un estado de hiperparatiroidismo secundario.

· *Etiología:* Hipoparatiroidismo, exceso de glucocorticoides, acidosis tubular renal, acidosis metabólica, enfermedad de Wilson [La enfermedad de Wilson hace que el cuerpo tome y conserve demasiado cobre, que se deposita en el hígado, el cerebro, los riñones y los ojos. Estos depósitos de cobre ocasionan daño tisular, muerte del tejido y cicatrización, lo cual hace que los órganos afectados dejen de funcionar bien. Los efectos más peligrosos y predominantes de este trastorno son la insuficiencia hepática y el daño al sistema nervioso central (cerebro, médula espinal). Si esta enfermedad no se detecta y trata a tiempo, es mortal], diuréticos no tiacídicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, etc.

· *Diagnóstico:* Calcio urinario elevado, Calcio sérico normal, PTH elevada, cociente calcio/creatinina en orina postayuno elevada (>0.11) con dieta hipocálcica, que aumenta discretamente tras la sobrecarga oral, reabsorción tubular de calcio disminuida y la reabsorción tubular de fosfato normal. La calciuria en ayunas está elevada.

Existe un Tipo I y II (es la forma más evolucionada con hiperparatiroidismo secundario) aunque plantea problemas de diagnóstico diferencial[18, 56].

c. *Hipercalciuria resortiva*: se debe a un aumento de la resorción ósea de calcio. En este tipo de hipercalciuria se incluye una serie de enfermedades causales, muchas de las cuales cursan con hipercalcemia, aunque las más frecuente es el *hiperparatiroidismo primario*. El aumento de la PTH provoca una mayor movilización del calcio óseo, y por otra parte, un aumento de la síntesis de vitamina D, que a su vez, genera un aumento de la absorción intestinal de calcio. La consecuencia es una hipercalcemia *(es la principal causa de los signos y síntomas de la enfermedad)* que genera un aumento del filtrado glomerular de calcio (hipercalciuria).

· *Diagnóstico:* Calcio urinario elevado, Calcio sérico elevada, PTH elevada, Vitamina D elevada, fosfato sérico y la reabsorción tubular de fosfato disminuida, cociente calcio/creatinina aumentado con dieta hipocálcica, que puede elevarse aún más con sobrecarga oral de calcio. La calciuria en ayunas está elevada[18, 56].

d. *Hipercalciuria Idiopática:* existe un grupo de pacientes con hipercalciuria que tienen valores séricos de calcio y PTH normales, en los que no se puede determinar el mecanismo. Esta afección comparte algunas características de las hipercalciurias absortivas y renales, pero es difícil diferenciarlas de unas y otras. Se observa un cociente Calcio/Creatinina > 0.11 como en la hipercalciuria renal, sin embargo la PTH es normal como en la absortiva[18, 56].

En la tabla I, se recogen las características principales para el diagnóstico de los diferentes tipos de hipercalciuria.

Tabla I. Criterios diagnósticos de las hipercalciurias

Hipercalciuria	Calcio	Fósforo	PTH	Vit. D	Calcio dieta Hipocal.	Calcio sobrecarga	Ca/Cr Dieta Hipoc.
Absortiva							
Tipo I	**N**	**N**	**N/D**	**N/A**	**A**	**A**	**N**
Tipo II	**N**	**N**	**N/D**	**N/A**	**N**	**A**	**N**
Tipo III	**N**	**D**	**N/D**	**A**	**N/A**	**A**	**N**
Renal	**N**	**N**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**
Resortiva	**A**	**D**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**
Inclasificable	**N**	**N/D**	**N**	**N**	**A**	**A**	**A**

N: normal; **N/D**: normal/diminuído; **N/A**: normal/ascendido; **A**: ascendido

La clasificación de la hipercalciuria en: absortiva, renal y resortiva, con fines terapéuticos, actualmente ha perdido vigencia, no hay ensayos clínicos que hayan demostrado su eficacia. Otros autores son escépticos a una clasificación tan rígida y son más partidarios de explicar la hipercalciuria idiopática como un extremo de la variabilidad existente en el comportamiento del metabolismo normal del calcio: absorción intestinal, regulación renal y absorción-resorción ósea[54].

El aumento crónico de la ingesta de sodio favorece el aumento de la calciuria, disminuye la citraturia y aumenta la natriuria lo que facilita la saturación con sales de calcio. El efecto es más acentuado en pacientes con hipercalciuria y litiasis que en la población normal[54]. Una posible explicación de este efecto calciúrico es que la ingesta de sodio puede provocar un aumento del volumen extracelular lo que facilitaría una inhibición de la reabsorción de ambos iones (sodio y calcio) a nivel tubular proximal.

Las proteínas de origen animal también facilitan la eliminación del calcio en la orina. Los mecanismos propuestos son: tendencia a la acidosis metabólica lo que movilizaría calcio óseo en un mecanismo buffer a la sangre favoreciendo su eliminación urinaria a nivel tubular proximal donde comparte

zona de intercambio con el sodio. También por una inhibición de la reabsorción tubular (efecto directo)[2]. Cada 75 gramos adicionales de proteína animal aumenta la calciuria en 100 mg/24h.

Hiperoxaluria

El aumento de la eliminación de oxalato en orina es uno de los factores de riesgo más importantes en la litogénesis cálcica[13, 33]. Entre el 80-90% del oxalato proviene de la formación endógena en el hígado y el 10-20% restante de la dieta. Se considera hiperoxaluria cuando la eliminación urinaria de oxalato es superior a 40-45 mg/día o > 2 mg/dl.

Existen tres tipos:

a. *Hiperoxaluria primaria:* es una alteración metabólica de transmisión hereditaria con carácter autosómico recesivo. Se produce una hiperproducción endógena por defectos enzimáticos hepáticos. Los valores de oxaluria están por encima de 70 mg/día (>100 mg/día en las formas graves). Existe una considerable heterogeneidad en la gravedad de su manifestación clínica, desde formas muy graves que conducen a la insuficiencia renal hasta formas leves. Se han caracterizado bien dos tipos:

- La hiperoxaluria primaria Tipo 1 se debe a un defecto de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) en el hígado. Esta enzima cataliza la transaminación del glioxilato a glicina y su deficiencia conduce a que el glioxilato sea oxidado y transformado en oxalato[57].

- La hiperoxaluria primaria Tipo 2: es una rara variante de la enfermedad por deficiencia de enzimas hepáticas D-glicerato deshidrogenasa y glioxilato reductasa que conllevan un aumento en la excreción urinaria de oxalato y glicerato[58].

b. *Hiperoxaluria entérica:* aparece en pacientes con síndromes de malabsorción intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, resección de intestino delgado o by-pass yeyuno ileal), presentando una oxaluria superior a **70 mg/día**. La hiperabsorción es debida a un aumento de la permeabilidad de la mucosa del colon por la acción de sales biliares no absorbidas, asimismo los ácidos grasos no absorbidos forman jabones con el calcio en la luz intestinal, dejando más oxalato libre para su absorción. Por otra parte, la disminución de bacterias degradantes de oxalato en el colon, inhibidas por la acción de las sales biliares puede favorecer la absorción de oxalato[59].

La forma de diferenciar la hiperoxaluria primaria de la entérica es por la ausencia en la primera de antecedentes intestinales y porque en la segunda, existen otras alteraciones metabólicas asociadas, las cuales también por su parte contribuyen a la litogénesis urinaria (descenso de diuresis por diarreas crónicas, hipocitraturia por acidosis metabólica e hipomagnesuria). La oxaluria en la forma entérica no excede los 100 mg/día.

c. *Hiperoxaluria media:* es la forma más frecuente de hiperoxaluria en pacientes con litiasis. Varios estudios sugieren que es un factor al menos tan importante como la hipercalciuria en los cálculos de oxalato de calcio. Engloba una serie de factores causales que tienen en común el presentar una oxaluria moderada, 45-70 mg/día. Las causas son: aumento de proteínas animales en la dieta así como alimentos ricos en oxalato o de sus precursores proteicos, incremento de la absorción intestinal de oxalato, formas leves de hiperoxaluria primaria, déficit de calcio en la dieta o aumento de su absorción intestinal, déficit de piridoxina y alteraciones del proceso renal del oxalato[60, 61].

Hiperuricosuria

La hiperuricosuria es un factor implicado en la formación de cálculos cálcicos. Se puede deducir del hecho de que, en muchos pacientes gotosos, se observe la formación de dichos cálculos, además de cálculos de ácido úrico, cálculos mixtos, de ácido úrico y oxalato de calcio. Se considera hiperuricosuria cuando la eliminación urinaria de ácido úrico es superior a 750 mg/día o > 35 mg/dl o > 10mg/kg/24 h y se observa en 15-20% de pacientes con litiasis oxalocálcica. Se han elaborado diferentes hipótesis para explicar el mecanismo litógeno implicado como el crecimiento por epitaxia sobre un núcleo inicial de ácido úrico; nucleación heterogénea por efecto directo del ácido úrico, o de sus sales, que se forman en la orina de pacientes con sobresaturación de ácido úrico; o mediante un efecto indirecto atenuando los inhibidores macromoleculares que previenen formación de cálculos de calcio[18, 33, 62].

Hipocitraturia

Se considera hipocitraturia cuando la eliminación urinaria de citrato es inferior a 320 mg/día o < 25 mg/dl y su prevalencia varía entre el 15-63 % de pacientes con nefrolitiasis[63]. Hay autores que defienden la hipocitraturia como el factor de riesgo más importante en la litiasis cálcica en niños[15], por encima de la hipercalciuria o hiperoxaluria. Además, se ha observado una relación negativa entre pacientes formadores de litiasis y citraturia y cociente calcio/citrato[64].

Una parte importante del conocimiento que se tiene sobre la litiasis cálcica hipocitratúrica proviene de los trabajos de *Pak*. El citrato es un potente inhibidor de la formación de cálculos de calcio, formando complejos solubles con este catión, previniendo así su fijación al oxalato y al fosfato. Además tiene un efecto inhibidor sobre la nucleación espontánea del oxalato cálcico y sobre el crecimiento de cristales de fosfato cálcico y la agregación de cristales de oxalato cálcico[65].

La acidosis es el factor más importante en la hipocitraturia dado que, lo que más afecta al transporte túbulorenal de citrato, es el equilibrio ácido-base. El estado de acidosis reduce la citraturia por un aumento de su absorción

túbulo renal y reducción de su síntesis[18, 33]. Las causas de nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica son: acidosis tubular renal distal completa e incompleta , síndrome diarreico crónico, hipocitraturia inducida por tiazidas, causas idiopáticas como dieta rica en proteínas animales, elevada ingestión de sodio, ejercicio físico intenso, malabsorción intestinal de citrato, infección activa del tracto urinario[33].

Hipomagnesuria

El magnesio es un inhibidor de la litogénesis cálcica porque forma complejos solubles con el oxalato e inhibe el crecimiento de cristales de oxalato y fosfato cálcico. Se considera hipomagnesuria cuando la eliminación urinaria de magnesio es **inferior a 35 mg/día**. La causa más común de hipomagnesuria es la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a malabsorción. Por otra parte la mayoría de pacientes con hipomagnesuria tienen también hipocitraturia, ya que la baja excreción de magnesio induce un aumento de la absorción túbulorenal de citrato[66, 67].

Cambios en el pH

Los valores de pH extremos afectan mucho al grado de saturación de oxalato y fosfáto cálcico. Mientras que un pH ácido (< 5.5) favorece la precipitación de cristales de oxalato cálcico, un pH alcalino (> 7.0) favorece la cristalización de fosfato cálcico.

Los descensos anormales de pH ocurren en situaciones que cursan con pérdidas de bicarbonato (diarrea crónica), inducidas por medicamentos o más frecuentemente de origen dietético (aumento del consumo de proteínas de origen animal). En cambio, los ascensos anormales, se observan en la acidosis tubular distal, por el consumo de ciertos medicamentos y en infecciones por gérmenes urealíticos[18, 68].

1.5.2.- Factores de riesgo metabólico en la litiasis no cálcica

Litiasis de ácido úrico

El ser humano no tiene la capacidad de convertir los productos derivados del metabolismo de la purina (ácido úrico) en alantoína, soluble en agua. Por ello tiene un nivel de ácido úrico en el sistema que es 10 veces mayor que otros mamíferos[69]. Además excretamos una orina predominantemente ácida debido a los productos finales del metabolismo. En la orina humana dicho producto existe en dos formas: ácido úrico libre y sal de urato la cual forma con el sodio un complejo el urato de sodio, 20 veces más soluble en agua que el ácido úrico libre.

La precipitación del ácido úrico en la orina se basa en tres pilares: Hiperuricosuria, volumen urinario bajo, y pH ácido. A pH urinario de 5 se puede mantener escasa cantidad de ácido úrico (200 mg/l como máximo) sin precipitar, mientras que con pH de 6.5 se puede mantener 1.200 mg/l en solución estable. Por ello el pH es la pieza clave del manejo de la litiasis úrica. En estos pacientes se ha descrito el pH rígido ácido como un hallazgo frecuente en posible relación con un defecto de la eliminación renal normal de amonio, posiblemente relacionado con una resistencia a la insulina, muy frecuente en el síndrome metabólico con el que frecuentemente se relaciona a estos pacientes.

La hiperuricosuria es el factor más decisivo en la formación de cálculos de ácido úrico, siendo su causa más frecuente una elevada ingesta de purinas en la dieta. Puede ser debida también a una sobreproducción endógena, cursando con hiperuricemia, en la gota primaria y secundaria (síndromes mieloproliferativos, glucogenosis tipo 1, síndrome de Lesch-Nyhan, tumores malignos tras quimioterapia). La causa medicamentosa también es importante (uricosúricos, salicilatos, probenecid) [18, 33, 70].

Litiasis de estruvita

Los cálculos de estruvita están compuestos por magnesio, amonio y fosfato, mezclados con carbonato. Se denominan también cálculos de triple fosfato o infectivos y representan del 2 al 20% de todos los cálculos[68, 70].

Para que cristalice la estruvita deben existir dos condiciones: pH ≥7,2 y amoníaco en la orina[71]. La infección de la orina con bacterias productoras de ureasa es responsable de la hidrólisis de la urea en CO2 y 2NH3. Por cada molécula de urea se producen dos moléculas de amoníaco, por lo que la neutralización de la base es incompleta elevándose el pH.

Por otra parte la infección bacteriana induce la formación de cálculos incrementando la adherencia de los cristales. El amonio daña la capa de glucosaminoglicanos que cubre la mucosa vesical y permite la adherencia bacteriana a la superficie mucosa[72].

Las bacterias más comúnmente implicadas son: Gramnegativos: varias especies de *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolítica*, *Brucella*. Grampositivos: Varias especies de *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Flavobacterium*, *Micrococcus.* Micoplasma y Levaduras[33, 73].

Estos cálculos son responsables de la mayoría de los cálculos coraliformes.

Litiasis de cistina

La cistina es un aminoácido no esencial compuesto de 2 moléculas de cisteína unidas por un puente disulfuro. En condiciones normales se elimina por la orina donde se reabsorbe en un 97-99% en el túbulo proximal. La cistinuria es una anomalía congénita en la que hay un defecto de la reabsorción tubular de 4 aminoácidos no esenciales (cistina, arginina, ornitina y lisina) de los que sólo la cistina tiene importancia clínica ya que forma típicos cristales que se acumulan formando cálculos. La eliminación normal de cistina es de hasta 30 mg/24h (se pueden producir cristales a partir de 65mg/24h o 5 mg/dl) pero en

esta enfermedad es frecuente cifras de 400-1400 mg/24h. La frecuencia de estos cálculos suele ser del 1% en adultos y del 6% en niños. La anomalía se explica por un defecto de la reabsorción tubular por un defecto de un transportador que está regulado por 2 genes (SLC3A1, SLC7A9) (74). Según su alteración se da lugar a distintos grados de cistinuria (desde el asintomático hasta el caso grave con litiasis importantes y altamente recidivantes en edad precoz). El diagnóstico analítico se realiza por el hallazgo de los típicos cristales hexagonales en el sedimento, cuantificación de la cistina por cromatografía y análisis del cálculo[18, 33].

Se dan únicamente en aquellos pacientes afectos de cistinuria, enfermedad hereditaria de transmisión autosómico recesiva, en la que se produce un anormal transporte túbulo renal e intestinal de cistina y los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina, cursando con aumento de su excreción urinaria, aunque solamente la cistina tiene facultad de precipitar formando cristales[74].

La solubilidad de la cistina depende del pH, siendo más soluble con pH>7,5 y precipitando cuanto más bajo sea este. Sin embargo el factor determinante en la formación de estos cálculos es el grado de saturación urinaria de cistina. Si la cistinuria excede de 250 mg/día, como ocurre en pacientes homocigotos, la cistina precipitará con facilidad. Debe sospecharse en, historia familiar de urolitiasis, presentación a temprana edad o gran tendencia a recurrencia. El diagnóstico de certeza se realiza al encontrar cristales de cistina en el sedimento urinario, o cuando el test cualitativo de cistina es positivo[18, 33].

1.6.- Métodos diagnósticos

Es importante la correcta evaluación del paciente formador de litiasis de calcio de manera recurrente, ya que el diagnóstico de las alteraciones metabólicas nos permitirá iniciar un adecuado control y tratamiento[17]. En este tipo de pacientes con litiasis cálcica recidivante se ha observado también, además de alteraciones metabólicas y minerales, una mayor pérdida de densidad mineral ósea y una mayor elevación de los marcadores de

remodelado óseo[75]. Por tanto, en el contexto de un paciente con litiasis cálcica recidivante, es necesario realizar estudio metabólico y óseo para diagnosticar posibles alteraciones que permitan establecer un adecuado seguimiento del paciente.

En este apartado, nos vamos a ocupar sólo de dicha valoración metabólica, obviando otros métodos de diagnóstico como son los de imagen, isotópicos, etc.

1.6.1. Análisis de orina

Un pH en rango ácido es frecuente en pacientes con litiasis de **ácido úrico y cistina**; un pH alcalino se asocia a cálculos de **fosfato cálcico**, generalmente por acidosis tubular renal distal, y a **cálculos infectivos (fosfato amónico magnésico, carbonato de apatita, urato amónico)** en caso de infecciones por gérmenes urealíticos.

La presencia ocasional de cristales de oxalato, fosfato y úrico en la orina puede no tener ningún significado patológico, pero la observación de cristales hexagonales o prismas ortorrómbicos en forma de ataúd deben ser considerados siempre un hallazgo patognomónico de litiasis de cistina o estruvita.

Los cristales observados en un paciente litiásico suelen ser de mayor tamaño y número que los que se observan en un individuo sano.

Si predominan los cristales de hidroxiapatita pensaremos en la existencia de un hiperparatiroidismo primario o una acidosis tubular distal[18].

1.6.2. Estudio metabólico[18]

Un 75-80% de los cálculos son de composición cálcica, y se reconocen como factores de riesgo metabólico: hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria, y los cambios en el pH urinario. El 20-25% restante se reparten entre los cálculos de ácido úrico (*secundarios a hiperuricosuria o pH urinario ácido*), cálculos de fosfato amónico magnésico (*por infecciones por organismos urealíticos)*, cálculos de cistina (*por cistinuria),* etc. En todos, la escasa ingesta de agua es un factor de riesgo.

La realización de este estudio también nos permite identificar, en el 10-20% de los pacientes, la presencia de una enfermedad sistémica, que es la causa del trastorno metabólico que favorece la formación de cálculos, como son el hiperparatiroidismo primario, enteropatías, acidosis tubular renal distal, la gota úrica, sarcoidosis y otras menos frecuentes (hipertiroidismo, inmovilización prolongada, enfermedad de Paget, etc.)

En pacientes con cálculos compuestos de ácido úrico, la evaluación debería limitarse al estudio del metabolismo de las purinas (uricosuria, uricemia, pH urinario).

En pacientes con cálculos compuestos de cistina, la evaluación debería limitarse al estudio de los aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina y arginina).

En pacientes con cálculos compuestos de fosfato amónico magnésico puro, no se recomienda una evaluación ampliada porque la posibilidad de encontrar anomalías metabólicas está reducida.

En pacientes con cálculos compuestos de calcio, la evaluación metabólica está indicada cuando la litiasis se manifiesta de forma recurrente grave (litiasis múltiple de comienzo, existencia de enfermedad sistémica litógenica, litiasis residual tras litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), anomalías de la vía urinaria, inicio de la enfermedad litiásica antes de los 25 años, historia familiar marcada de litiasis, cálculos compuestos de brushita o pacientes monorrenos).

Por tanto en los pacientes con litiasis monoepisódica o recurrente leve, no complicada, realizaremos solo una evaluación simplificada que consistirá en la historia clínica, estudios de imagen, análisis del cálculo y estudio analítico básico. En cambio, en aquellos pacientes con, litiasis múltiple o recurrente complicada, realizaremos una evaluación ampliada (evaluación de los factores de riesgo litogénico mediante un estudio metabólico-mineral).

Existen situaciones que pueden interferir en la realización del estudio metabólico: Cálculos obstructivos (se produce una alteración en la excreción), Cálculos asociados a infección, LEOC, ureterorrenoscopia (URN), nefrolitotomía percutánea (NLP) o Cirugía y en pacientes con cólicos nefríticos

o en tratamiento activo. Por todos estos motivos, es deseable proceder al estudio metabólico por lo menos un mes más tarde del tratamiento instrumental o de la desaparición de la obstrucción y de la infección urinaria, sin que coincida nunca con las fases del dolor agudo.

Evaluación ampliada. Estudio metabólico-mineral[7, 18]

La metodología de estudio propuesta por Pak se ha considerado demasiado compleja. Recientemente se ha propuesto un método simplificado que incluso no considera la diferencia entre los distintos tipos de hipercalciuria, no precisa de la prueba de sobrecarga de calcio en ayunas y puede realizarse en una o dos muestras de orina de 24 horas.

La primera evaluación se realiza con dieta aleatoria, mientras que la segunda se realiza con dieta restringida, de acuerdo con las transgresiones dietéticas observadas en el primer estudio.

a. Evaluación basal

1. Muestra de orina de 24 horas: La recogida se realizará desde las 8:00 de la mañana, rechazando la primera micción después de levantarse, hasta las 8:00 horas de la mañana del día siguiente. Se anotará el volumen recogido en dicho periodo de tiempo. El paciente acudirá al día siguiente a las 9:00 horas, en ayunas, donde se le realizará una extracción de sangre y se recogerá orina fresca recién emitida.
2. Sangre: determinación de *creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, cloro, ácido úrico y carbónico total, TSH y PTH (si niveles de fósforo y calcio alterados).*
3. Orina postayuno: determinación de *pH, densidad, calcio, creatinina, test cistina, sedimento y estudio microbiológico.*

    *Orina acidificada: determinación de *calcio, fósforo, oxalato, magnesio y citrato.*

    *Orina sin acidificar: determinación de *creatinina, sodio, potasio, cloro y ácido úrico.*

4. De forma opcional el mismo día que el paciente acude al laboratorio en ayunas, y una vez que se le ha hecho la extracción de sangre y la orina recién emitida, se le somete a una *prueba de sobrecarga oral de 1gr de calcio*, y se *recoge la orina formada durante las cuatro horas siguientes*, donde se determina pH, *calcio y creatinina.*

Posteriormente con todos los datos obtenidos se procede al cálculo de una serie de indicadores y cocientes, que nos permitirán valorar los resultados obtenidos.

b. *Evaluación complementaria:*

- Para confirmar el diagnóstico de *hipercalciuria absortiva tipo I de Pak*; se somete al paciente a una *dieta hipocálcica (400mg de Calcio elemento) durante tres días*, debiendo permanecer los *valores de calcio altos en orina después de esta restricción dietética.*
- Para confirmar el diagnóstico de *hipercalciuria absortiva tipo II de Pak*; se realiza *sobrecarga oral de calcio*, la cual solamente aparece positiva tras esta sobrecarga.
- Cuando se sospecha un *Hiperparatiroidismo primario,* se debe determinar en sangre *calcio iónico, PTH intacta y Vitamina* D_3, confirmando, en caso de positividad de dichos valores, con pruebas de imagen.
- Para diferenciar la *hipercalciuria renal del hiperparatiroidismo primario,* se realiza el *Test de las tiacidas.*
- Cuando se quiere concretar el *diagnóstico entre los diferentes tipos de hiperoxaluria (absortiva o endógena)* se debe *someter al paciente a una dieta hipooxálica durante tres días*, tras los cuales *se determinará el oxalato en orina de 24 horas*.

- Cuando se quiere concretar el *diagnóstico entre los diferentes tipos de diátesis gotosa (hiperuricosuria absortiva o endógena)* se debe *someter al paciente a una dieta sin purinas durante tres días*, tras los cuales *se determinará el ácido úrico en orina de 24 horas*, *e igualmente en una muestra de sangre.*
- El *test de acidificación urinario con cloruro amónico o el test de bicarbonato con acetazolamida* nos servirá para establecer el diagnóstico de *acidosis tubular distal.*

1.7.- Tratamiento médico de la litiasis

1.7.1 Medidas generales de prevención

Incremento de la ingesta hídrica

Los climas calurosos y las estaciones centrales del año se asocian con incremento en la incidencia de litiasis. La pérdida de líquidos por la sudoración, condiciona la deshidratación y una mayor concentración de solutos. Un mayor índice de insolación favorece la síntesis de vitamina D y por tanto, hipercalciuria. Por tanto una mayor hidratación, que permita alcanzar un volumen urinario de al menos 2500cc/24 horas disminuye la probabilidad de litiasis[6]. En niños se recomienda aumentar la ingesta de líquidos para que la diuresis esté en torno a 35 ml/kg/día, preferentemente agua (no bebidas carbónicas por su alto contenido en ácido fosfórico). En lo que respecta al tipo de agua, parece que no tiene un efecto importante sobre la litiasis[33]. Se recomienda mantener un volumen urinario > 2l/24h y se considera como factor litogénico a corregir cuando la diuresis/24 h no llega a los 1000 cc.

Pérdida de peso

Un peso superior al normal provoca aumento de calciuria, oxaluria y uricosuria, lo que puede explicar porqué un elevado índice de masa corporal condiciona mayor incidencia de litiasis[76].

Restricción de sal

La ingesta aumentada de sal (cloruro sódico) produce aumento del volumen extracelular con disminución de la reabsorción tubular de calcio (lo que provoca aumento del calcio urinario) y una discreta acidosis metabólica con hipocitraturia. El aumento de 6 g de sal en la dieta provoca un aumento de la calciuria en personas normales de 40 mg y de 80 mg en pacientes litiásicos[6]. Se recomienda una ingesta de sal que no exceda los 5-6 g/24 h, lo que significa una notable reducción ya que en países occidentales la ingesta media varía de 10 a 26 g y que podría repartirse en 3 g incluida en los alimentos y 2-3 g añadida. Las dietas con elevado contenido en sodio facilitan la excreción de calcio y de cistina en la orina, disminuyendo la concentración de inhibidores como el citrato y aumentando el pH urinario[77].

Restricción de proteínas animales

El aumento de proteínas de origen animal en la dieta favorece la excreción aumentada de calcio, oxalato, ácido úrico y la disminución de citrato en la orina. Se desencadena una carga ácida metabólica (eliminación de aminoácidos ricos en iones sulfurados) que provoca una movilización ósea del calcio. La sobrecarga de purinas provoca el aumento del ácido úrico así como el aumento del oxalato como producto de degradación metabólica y por último la acidosis metabólica introduce el citrato en las células tubulares provocando hipocitraturia con descenso del pH urinario. Como vemos todos estos factores favorecen el desarrollo de cristaluria tanto de sales cálcicas como de ácido úrico[7]. En un ensayo clínico de gran impacto prospectivo a 5 años una dieta pobre en proteínas animales y sal reducía la calciuria, oxaluria y el número de recidivas litiásicas en comparación con una dieta baja en calcio. Es recomendable por lo tanto realizar una reducción de proteínas animales en pacientes afectos de litiasis cálcica/úrica[2, 78].

Restricción de alcohol

El consumo de alcohol produce un incremento de la excreción urinaria

de calcio, porque disminuye su resorción en túbulos renales y altera la secreción de PTH. Produce además, un incremento de la producción de ácido úrico y uricosuria, así como hipocitraturia[2].

Carbohidratos

Se han realizado estudios donde se objetivaba que la sobrecarga de glucosa provocaba un aumento de la calciuria más acentuado en pacientes litiásicos que en controles y que el control de la glucemia disminuía el calcio en orina[2]. Así pues no se debe fomentar la ingesta de carbohidratos en pacientes con litiasis. Actualmente sin embargo se está estudiando mucho la relación obesidad-síndrome metabólico-litiasis. Así en estudios epidemiológicos se observó relación directa entre la masa corporal y la incidencia de litiasis y que los pacientes con mayor índice de masa corporal (IMC) eliminan mas calcio, oxalato y ácido úrico en la orina con menor pH. Estos pacientes tienden particularmente a tener mayor incidencia de litiasis úrica, hecho que se ha explicado porque la resistencia a la insulina, que se observa habitualmente en obesos, puede estar en relación con un defecto de la eliminación de amonio por el riñón, con lo que la carga ácida corporal normal no se tamponaría de forma eficiente, produciéndose una tendencia a una rigidez ácida de la orina[6]. Así pues en estos pacientes la recomendación de vigilancia del peso o incluso pérdida moderada del mismo (sin dietas hiperproteicas, muy populares) es recomendable. Ingesta recomendada de carbohidratos 330 grs[78]

Restricción de oxalatos

Deben restringirse (té, nueces, chocolate, remolacha, espinacas, fresas, etc.), en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o resección yeyuno-ileal, dado que los ácidos grasos y las sales biliares no absorbidas, al unirse al calcio intestinal provocan una mayor absorción de oxalato, al impedir la formación del complejo calcio-oxalato. Por otra parte, las dietas vegetarianas producen hiperoxaluria[2, 78].

Restricción de calcio

En los pacientes con hipercalciuria hay una clara tendencia a la hiperabsorción intestinal por lo que un antiguo consejo dietético en estos enfermos era el de limitar el consumo de calcio en la dieta (básicamente leche, yogurt y queso; sin esos alimentos el ingreso de calcio en el cuerpo es bajo, de alrededor de 400 mg/24 h)[78]**.** Actualmente no se recomienda la dieta hipocálcica, tras la evidencia en estudios epidemiológicos del papel del calcio en la dieta, sobre la prevención de recidiva litiásica en amplios sectores de población[2], así mismo la dieta con poco calcio se mostró inferior en prevención litiásica a una dieta hipoproteica y baja en sal en un estudio prospectivo a 5 años[6]. También se corre el peligro en mujeres postmenopáusicas de acelerar una osteoporosis, frecuente en pacientes con cálculos de esta edad debido al balance cálcico negativo y la necesaria movilización del hueso. Por otro lado un aporte excesivamente corto de calcio, deja oxalato libre en el intestino para su absorción intestinal y aumenta su eliminación urinaria.

Hay datos conflictivos sobre el riesgo de los suplementos de calcio. Mientras en algunos estudios parecen aumentar la posibilidad de recidiva, en otros no se demuestra este hecho. Se ha intentado explicar esta paradoja comentándose el papel protector de la toma de estos suplementos durante las comidas. El calcio se uniría al oxalato de la dieta y la absorción intestinal disminuiría. La dosis recomendada es de 1000-1200 mg/24h[2].

Solo se debe restringir el calcio cuando exista una hipercalciuria por encima de 250mg/día asociada a una dieta de alto contenido cálcico. Cuando la hipercalciuria se asocia con litiasis recidivantes de oxalato cálcico, una dieta con un contenido normal de calcio ofrece mayor protección contra la litiasis que las dietas bajas en dicho mineral[78].

Incremento del citrato en dieta

La cantidad de citrato debe estar por encima de los 320mg en orina de 24 horas, cuando hagamos un tratamiento preventivo. Los zumos de limón y naranja son muy apropiados para tratar la hipocitraturia[79]. Sin embargo habrá

que vigilar en estos casos los oxalatos, elevados en estos productos y que pueden producir hiperoxaluria[80]. Hay estudios que muestran que el zumo de arándanos disminuye la excreción de oxalato y fosfato e incrementa la de citrato[81].

Dietas ricas en fibra

Dado que la dieta rica en fibra acelera el tránsito intestinal provoca disminución de la absorción del calcio y el oxalato, disminuyendo la calciuria y la oxaluria. Cuando la dieta es pobre en proteínas animales y rica en fibra disminuye la incidencia de litiasis especialmente en pacientes con hipercalciuria La ingestión de abundante fibra incrementa la excreción de citrato y fitato[82]. *El fitato* actúa de forma efectiva impidiendo la formación de partículas de fosfato, que podrían impulsar la formación de oxalato cálcico mediante nucleación heterogénea. El ácido fítico o ácido inositol hexafosfórico, actúa como inhibidor de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico, de la nucleación homogénea de los fosfatos y del crecimiento cristalino del oxalato cálcico. La fuerte absorción de moléculas de ácido fítico en la superficie de núcleos y/o cristales de oxalato cálcico impedirá su posterior desarrollo y/o crecimiento; esta acción inhibidora se potencia por la presencia del ion zinc, debido a que este ion forma un complejo con el ácido fítico, que facilita su absorción sobre el oxalato. La ingesta legumbres, cereales, frutos secos, que aporten pequeñas dosis de ácido fítico (100-200 mg), conduce a una excreción urinaria entre el 1-10% de la dosis, cantidad suficiente para impedir la formación de estos cristales y presenta como ventaja sobre el citrato, la de no alterar el pH urinario[82].

1.7.2 Medidas específicas de prevención

En este apartado solo nos ocuparemos de la litiasis cálcica.

El primer paso para prevenir la litiasis debe consistir en corregir anormalidades en la composición de la orina y reducir factores de riesgo para la cristalización patológica, con hidratación y buenos hábitos dietéticos. Cuando este tratamiento se muestra infructuoso deberemos añadirle el manejo farmacológico. Las recomendaciones de la EAU al respecto, están basadas en

una extensa revisión de la literatura realizada por un panel de expertos de la *European Urolithiasis Research Group en la Conferencia de Consenso de Manheim*, Alemania en 1996[83-85].

Tiacidas y fármacos con efecto tiacídico

Reducen la excreción de calcio en pacientes hipercalciúricos y normocalciúricos, porque provocan un aumento de absorción del mismo en el túbulo contorneado proximal y distal[86, 87].

Citrato alcalino

Es utilizado como método para aumentar el citrato urinario en pacientes con hipocitraturia. La administración en forma de sal alcalina eleva el pH y aumenta la excreción de citrato. Aunque se administran preparaciones de citrato, es realmente la alcalinización de las células tubulares el factor que más afecta a la excreción de citrato, siendo escaso el citrato administrado que se elimina en orina. Se utilizan como agentes alcalinizantes el citrato sódico-potásico, citrato potásico, citrato sódico, citrato potásico magnésico, bicarbonato potásico y bicarbonato sódico. El agente recomendado es el citrato potásico. Aunque parece que este tratamiento es sobre todo beneficioso para pacientes con baja excreción de citrato, no existe evidencia sólida para recomendarlos solo en estos casos[86, 88].

Ortofosfato

El razonamiento teórico para administrar ortofosfato a pacientes con litiasis recurrentes de oxalato cálcico, es reducir la excreción de calcio y aumentar la excreción de pirofosfato. Este es un inhibidor del crecimiento de cristales de oxalato y fosfato cálcico. El efecto es mediado por la formación de 1,25-(OH)-vitamina D con un descenso de la absorción de calcio y de la resorción ósea. Parece que también aumenta el citrato urinario. Aunque la tolerancia suele ser buena, existen efectos adversos como diarrea, dolor abdominal, nauseas y vómitos. Como conclusión, existe poca evidencia de que el ortofosfato reduzca la litiasis de oxalato cálcico. Podría ser una opción en

pacientes con hipercalciuria absortiva pero carece de una sólida evidencia científica[33].

Magnesio

El aumento en la excreción de magnesio reduce la actividad iónica del oxalato de calcio e inhibe el crecimiento de los cristales de fosfato cálcico[86].

Alopurinol

Se empezó a utilizar tras la demostración de la relación entre la hiperuricosuria y la formación de litiasis de oxalato cálcico[89].

Piridoxina

No existen estudios randomizados sobre el uso de este fármaco, debido a la rareza y severidad de la hiperoxaluria tipo I. De todas maneras, dado que no existe tratamiento eficaz merece la pena usarlo en estos casos[86].

2.- FISIOPATOLOGÍA DE LA LITIASIS CÁLCICA

La enfermedad litiásica de inicio, generalmente no proporciona al paciente ningún síntoma de alarma que le haga buscar ayuda médica. Además cuando la enfermedad avanza pueden producirse síntomas no intensos, que hace que se acuda al médico/urólogo en estadios avanzados de la enfermedad con grandes masas litiásicas. Anteriormente hemos visto que el cálculo es el producto de la convergencia de trastornos subyacentes como sobresaturación de sustancias insolubles, déficit de inhibidores, cambios en el pH urinario, presencia de nucleantes heterogéneos, zonas con flujo urinario reducido, alteraciones en el urotelio. Desde el punto de vista clínico, epidemiológico y sanitario es importante identificar los factores de riesgo litógenos implicados en la formación del cálculo ya que nos va a facilitar la profilaxis médica individualizada para intentar controlar la enfermedad y evitar las recidivas. Esta profilaxis supone un beneficio real para el enfermo ya que evita el futuro

sufrimiento de un cólico renal o de un tratamiento activo del cálculo con LEOC, ureteroscopia u otros. Actualmente gracias a la realización del estudio metabólico-mineral y el análisis del cálculo podemos llegar a un diagnóstico fisiopatológico como causante de la aparición de la litiasis[7].

El estudio metabólico-mineral del paciente con litiasis se debe realizar después de haber solventado el episodio agudo, una vez que se ha repuesto la función renal normal y los hábitos dietéticos y diarios del paciente. Las alteraciones metabólicas urinarias pueden estar en relación con diferentes causas que detallamos a continuación:

- Alteraciones de pH urinario: Un pH por encima de 6,5 puede estar en relación con acidosis tubular renal y si está por debajo de 5,5 en relación con diarrea crónica e ingesta elevada de proteínas animales
- Alteraciones en la diuresis: Una diuresis inferior a 1000 ml/día se puede relacionar con una baja ingesta de líquidos o una importante pérdida de los mismos

- Hipercalciuria (> 250 mg/24 h): Puede ser de causa idiopática o estar en relación con hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, osteoporosis o metástasis óseas de tumores malignos.
- Hiperoxaluria (> 40mg/24h) : En relación con resección intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes metabólicos genéticos, déficit de vitamina B6, dieta hipocálcica o dieta con excesivo oxalato
- Hiperfosfaturia (>1100 mg/24h): Dietas excesivamente ricas en fosfato o polifosfatos
- Hiperuricosuria (>750 mg/24h): En relación con gota, síndromes mieloproliferativos, tumores, psoriasis o dieta con excesivas purinas
- Hipomagnesuria (<70 mg/24h): Puede deberse a tratamiento con tiacidas o fosfato de celulosa
- Hipocitraturia (<320 mg/24h): En relación con acidosis tubular renal, dietas ricas en proteínas animales, estados diarreicos crónicos, déficit de potasio, ejercicio físico intenso, abuso de la sal[4, 7].

Según la composición y características del cálculo, su origen se puede correlacionar con algunas alteraciones metabólico-minerales en la orina, tal y como describimos a continuación:

- Cálculos papilares de COM: Déficit de inhibidores (citrato fundamentalmente), pH >6 en presencia de HAP y urotelio papilar alterado
- Cálculos de cavidad de COM: Déficit de inhibidores, pH >6 en presencia de HAP o pH <5,5 en presencia de ácido úrico y cavidades renales con baja eficiencia urodinámica
- Cálculos de cavidad de COD: Hipercalciuria, déficit de inhibidores, pH >6, en presencia de HAP y cavidades renales con baja eficiencia urodinámica
- Cálculos de cavidad mixtos de COD y HAP: Hipercalciuria, pH >6, hipocitraturia y cavidades renales con baja eficiencia urodinámica
- Cálculos de cavidad de HAP: pH >6, hipocitraturia, hipomagnesuria y cavidades renales con baja eficacia urodinámica

- Cálculos de cavidad de brushita: pH >6, déficit de inhibidores y cavidades renales con baja eficiencia urodinámica
- Cálculos mixtos de COM y ácido úrico: Déficit de inhibidores, pH <5,5, hiperuricosuria, cavidades renales con baja eficiencia urodinámica y urotelio papilar dañado[7, 39].

El análisis del cálculo renal en función de su composición y estructura tiene implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico el estudio del cálculo es esencial para el diagnóstico y tratamiento del paciente aquejado de litiasis renal ya que da información fundamental acerca de la patogénesis de la enfermedad. Aunque las técnicas analíticas usadas para el estudio de los cálculos son diversas, las más usadas en el ámbito clínico son aquellas de microscopía estereoscópica complementada con microscopía electrónica de barrido que incorpora espectroscopia de rayos X por energía dispersiva (SEM-EDS), difracción de rayos X y espectroscopia infrarroja (IR).

Tal y como hemos apreciado hasta ahora debemos considerar por tanto a la urolitiasis un proceso complejo y multifactorial, que implica la formación de estructuras sólidas en las que coexisten cristales y materia orgánica, desarrolladas en un medio líquido complejo como es la orina y en cavidades renales con paredes de tejido vivo. Por tanto son muchas las alteraciones que pueden influir en las características fisicoquímicas en la orina favoreciendo el desarrollo de un cálculo. El número elevado de factores precipitantes en la formación de un cálculo dificulta de forma importante el estudio adecuado de la enfermedad. Cabe considerar el peso específico de un determinado factor en un concreto tipo de litogénesis. En este sentido, es importante concretar que actualmente sigue siendo difícil conocer las interacciones entre los componentes urinarios causantes de los procesos de promoción e inhibición de la cristalización. Desde el punto de vista analítico también existen limitaciones aunque en los últimos años se está intentando llegar a un diagnóstico más concreto de las posibles alteraciones metabólicas existentes. Es cierto que al ser la orina un fluido corporal complejo cambiante en el tiempo es difícil el

control y el diagnóstico de las alteraciones urinarias responsables de la litogénesis. También son bastante complejos los protocolos de estudio metabólico-mineral y las limitaciones que existen para la determinación de distintos marcadores litógenos. En ese sentido cada vez existen más marcadores para distintos tipos de alteraciones metabólicas que intentan ayudarnos a llegar al diagnóstico de base de una manera más fiable y exacta, como en el caso de pacientes con litiasis cálcica urinaria y pérdida mineral ósea causante de osteopenia/osteoporosis e hipercalciuria.

2.1- Metabolismo del calcio

El 99% del calcio corporal (1000 g en el adulto) se encuentra en el hueso en forma de cristales de hidroxiapatita, mientras que el resto se encuentra circulante o bien libre o bien unido a proteínas. El calcio plasmático consta de 3 fracciones: 45% iónico, 15% unidos a aniones y el 40% unido a proteínas fundamentalmente la albúmina. Solo la fracción iónica y la unida a aniones tienen función biólogica directa, por lo que es preferible medir la calcemia

iónica a la total. Si no tenemos la calcemia iónica debemos tener en cuenta aquellos factores que pueden influir sobre el calcio sérico como los cambios en el pH por acidosis (disminuye su unión a proteínas) o por alcalosis (aumenta su unión a proteínas). Los cambios en las concentraciones proteicas pueden inducir errores en la valoración del calcio plasmático, siendo preciso corregir su concentración en función de los valores de proteínas o albúmina. La concentración normal de calcio citosólico es del orden de 10^{-6}M frente a 10^{-3}M en el líquido extracelular, lo que se traduce en unos niveles normales de calcio en sangre entre 8,7 y 10,8 mg/dl y de calcio iónico entre 4,4 y 5,4 mg/dl[90].

2.1.1. Balance del calcio

El calcio está regulado principalmente en 3 sistemas o lugares del organismo, que son el aparato digestivo, el riñón y el hueso.

- Absorción intestinal de calcio: El calcio se absorbe fundamentalmente en duodeno y yeyuno y la capacidad para absorberse viene determinada por la biodisponibilidad del calcio de la dieta y la cantidad de calcio ingerido. La mayor parte del calcio se absorbe gracias a un proceso de absorción transcelular regulado por la vitamina D; en circunstancias normales se absorbe el 30% del calcio ingerido con la dieta. Las dietas pobres en calcio, el déficit de vitamina D y la falta de acción intestinal a la misma son las causas más frecuentes del déficit de calcio
- Disponibilidad calcio renal: Solo el calcio plasmático que no va unido a proteínas puede ser filtrado por el riñón y de éste, el 70% es reabsorbido en el túbulo proximal por diferencias de concentración y potencial y gracias al transporte celular activo, el 20% es reabsorbido en el asa de Henle por diferencias de potencial subsecuentes a la acción de la bomba Na/K e intercambio Ca/Na, mientras que en el túbulo distal se reabsorbe el 8% siendo el lugar donde más y mejor se regula la excreción de calcio. El principal regulador de la excreción de calcio es la PTH, que disminuye la filtración y aumenta la reabsorción tubular, aunque por sus efectos a otros niveles como el hueso puede aumentar la calciuria. La vitamina D promueve también un aumento en la reabsorción de calcio, aunque nuevamente por sus efectos a nivel intestinal puede aumentar la calciuria.
- Calcio y hueso: El calcio y el fósforo son los constituyentes mayoritarios de la fase mineral del hueso que son los responsables al estar depositados sobre las proteínas de la matriz ósea de dar rigidez al tejido y proporcionarle propiedades de protección y sostén. Desde el feto se produce formación y mineralización del tejido óseo precisando de los osteoblastos para llevarlo a cabo. Además el hueso debe ser renovado durante la vida para mantener su funcionalidad, siendo este proceso llevado a cabo por osteoclastos, que digieren el tejido óseo provocando una salida de material mineral al torrente circulatorio. Los productos de la formación y destrucción ósea vertidos al torrente sanguíneo se denominan marcadores de formación y resorción ósea y que luego

veremos más detenidamente.

Por tanto, tal y como hemos visto, es necesario un equilibrio entre la absorción intestinal y las pérdidas urinarias de calcio, para mantener constante el calcio extracelular e intercambiándose, con balance cero, calcio extracelular y calcio óseo. En el caso de que disminuya el calcio ingerido con la dieta va a descender la absorción de calcio y bajaría la concentración del calcio sérico, por lo que se estimula la producción de PTH que aumentaría la resorción ósea, la reabsorción urinaria de calcio y la producción renal de vitamina D, que a su vez aumentaría la absorción intestinal de calcio y reabsorción renal de calcio y en el hueso favorece aún más la acción resortiva de la PTH. Con esto se conseguiría un balance neutro entre entradas y salidas de calcio del organismo a costa de un balance negativo del hueso que repercute en su mineralización y en un aumento de los marcadores de remodelado óseo[91].

2.2- Metabolismo del fósforo

La mayor parte del fósforo del organismo se encuentra como fosfato inorgánico (600 g), mientras que la mayor parte del fosfato en plasma está como fosfato orgánico. Constituye junto con el calcio la fase mineral del hueso, representando ésta el 85% del fósforo corporal. Solo un 10% del fosfato circulante va unido a proteínas con lo que la mayoría del mismo es filtrado por el riñón para su regulación[90, 91].

2.2.1 Balance del fósforo

La regulación del metabolismo del fósforo es llevada a cabo por los mismos sistemas que para el calcio.

- Absorción intestinal: La absorción de fósforo y fosfatos es estimulada por la vitamina D y se ve dificultada cuando se forman quelatos con cationes como calcio y aluminio
- Fósforo y riñón: La mayoría del fosfato filtrado se reabsorbe (85%) en el túbulo proximal gracias al transporte Na/K y un cotransporte Na/P. La

PTH es el principal regulador de la eliminación renal de fosfatos, inhibiendo su reabsorción. La vitamina D tiene el mismo efecto pero menos marcado, siendo la fosfaturia un valor que depende de forma importante de la cantidad de fósforo ingerido. Es importante medir junto con la fosfaturia, la reabsorción tubular de fosfatos (RTP) ya que nos ofrece una medida del efecto de la PTH sobre el manejo renal de los fosfatos, siendo el valor normal de 0,88.

- Regulación ósea del fósforo: El hueso es el lugar de mayor depósito del fosfato del organismo, pero debido a la gran biodisponibilidad del fósforo dietético, no juega un papel indispensable como en el caso del calcio. Es importante una adecuada cantidad de fosfato sérico para que se produzca una buena mineralización ósea[91].

La regulación del fósforo se va a llevar a cabo fundamentalmente por el balance entre la ingesta y las pérdidas renales. Niveles elevados de fosfato en sangre estimulan la secreción de PTH e inhibe la 1-alfa-hidroxilasa renal y por tanto disminuye la síntesis de vitamina D renal. La PTH en este caso va a promover la eliminación renal de fosfato disminuyendo su reabsorción tubular. Generalmente la calcemia y la fosfatemia suelen tener elevaciones o

descensos de sus niveles séricos de manera opuesta, fundamentalmente por sus mecanimos hormonales de regulación, tal y como hemos referido con anterioridad.

2.3- Paratohormona

La concentración del calcio plasmático y sobre todo el ionizado está bajo total control por parte de la PTH y la Vitamina D. La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos formada a partir de la pre-proPTH y la proPTH. Las variaciones de calcio plasmático modulan el receptor específico para ello localizado en las células paratiroideas y regulan la síntesis, secreción y degradación de la PTH. Pequeños descensos del calcio van a producir aumento de la resorción ósea,

aumento de la reabsorción tubular renal de calcio e incremento de la absorción intestinal de calcio por efecto indirecto sobre la vitamina D. La PTH actúa a través del AMP-c y se estimula por el déficit de calcio y magnesio plasmático y por la hiperfosfatemia, se produce por acciones inmediatas o más tardías. La PTH también se encarga de regular el fósforo plasmático aumentando su aporte desde el hueso e intestino pero en riñón aumenta la fosfaturia siendo éste el efecto dominante, por tanto es hipofosfatemiante.

2.3.1 Acción ósea de la PTH

Tanto la PTH como el péptido relacionado (PTHrP) actúan sobre un receptor transmembrana formado por un círculo de hélices que rodean un centro polarizado y de las que parten dos cadenas, una extracelular, aminoterminal, y un dominio carboxiterminal, intracitoplasmático. De este receptor hay dos subtipos y se sospecha que la activación de uno u otro es la responsable de dos diferentes efectos, uno catabólico y otro anabólico. La acción reabsortiva y movilizadora de calcio de la PTH se produce fundamentalmente a través del sistema RANKL/RANK cuando la hormona se ofrece al receptor de forma sostenida. Durante años se ha pensado que los osteoclastos no poseían receptores PTH/PTHrP ya que, para su estímulo por la PTH, se requiere la presencia de osteoblastos que sí expresan el receptor. Hace poco se ha descrito la presencia de ARNm del receptor tipo 1 en osteoclastos de pacientes sometidos a intenso estímulo paratiroideo por hiperatiroidismo secundario. Cuando la PTH actúa de manera continuada sobre el hueso va a inducir efectos catabólicos[92].

2.4- Vitamina D

La vitamina D3 o colecalciferol es la forma fisiológica de la vitamina D en los seres humanos y se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol gracias a la radiación ultravioleta (290-315 nm longitud onda). La vitamina D2 se produce por irradiación del ergosterol y se puede usar como complemento

vitamínico. La vitamina D en el hígado se metaboliza a 25-OH-Vitamina D y en el riñón a partir de ésta se forma la 1,25-OH-Vitamina D por la acción de la 1-alfa-hidroxilasa gracias al estímulo de la PTH. Esta vitamina D o calcitriol formada en el riñón actúa sobre el duodeno proximal promoviendo el paso a través del borde en cepillo al interior de la célula y su salida a través de la membrana basocelular. La entrada de calcio ocurre en contra del gradiente estando controlada por canales específicos de calcio llamados CaT1 y calmodulina, unidos a una miosina específica. La salida de calcio de la célula a través de la membrana basocelular precisa energía, y está mediada por ATP que precisa de una bomba de calcio o CaATPasa. El calcitriol induce tanto las calbindinas como la CaATPasa, siendo estos mecanismos similares a los que suceden en el riñón.

2.4.1. Acción ósea de la Vitamina D

El déficit plasmático de calcio y fósforo y el aumento del pH del plasma estimulan a nivel renal la formación de calcitriol a partir de calcidiol. La concentración de 25-OH-D está aumentada en las hipercalcemias debidas a intoxicación y la de 1,25-$(OH)_2$-D_3 se eleva en las hipercalcemias debidas a aumento de su síntesis, como en la sarcoidosis.

Las acciones de la vitamina D son facilitar la absorción intestinal de calcio y fosfatos, así como la reabsorción tubular de los mismos y la movilización del calcio y fósforo del hueso. Además favorece la mineralización ósea, y la formación de hueso por estimulación de los osteoblastos.

El calcitriol actúa sobre los osteoblastos promoviendo su diferenciación y regulando la producción de proteínas como el colágeno, la fosfatasa alcalina y la osteocalcina además del RANKL en las membranas celulares. Otras acciones no clásicas son la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como la regulación de la secreción hormonal y regulación de la función inmune[93].

2.5- Calcitonina

La calcitonina es una hormona con un papel secundario en el control del metabolismo fosfocálcico. Produce una inhibición de la actividad del osteoclasto maduro y del reclutamiento de sus precusores, lo que conlleva una disminución de la resorción ósea. También inhibe la síntesis y secreción de la fosfatasa ácida tartrato-resistente, la actividad de la Na-K-ATPasa y de la anhidrasa carbónica, reduciendo la secreción ácida de H+, fenómenos todos necesarios para la acción resortiva[94]. La infusión de calcitonina da lugar a un aumento transitorio de la excreción renal de calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio.

3.- FISIOPATOLOGÍA DEL HUESO

3.1.- Biología ósea

El hueso es un órgano dinámico, altamente vascularizado y metabólicamente muy activo. El proceso de formación del hueso es lento, desarrollándose hasta la edad adulta[95]. El crecimiento del hueso culmina en la pubertad con la osificación de las "placas de crecimiento". La modelación es de particular interés, ya que el hueso tiene mayor capacidad de reaccionar a las cargas externas durante el crecimiento que durante cualquier otro periodo de la vida. Durante la edad adulta, existe un proceso continuo de remodelado óseo que mantiene el esqueleto y adapta a los huesos a las circunstancias externas cambiantes. A medida que el cuerpo va envejeciendo el hueso va perdiendo parte de su resistencia y elasticidad y se fractura con mayor facilidad. Esto es debido a la pérdida de minerales y a los cambios que ocurren en la matriz ósea. El hueso es un órgano que presenta una actividad metabólica continua de eliminación y reemplazo y a este proceso se le conoce como remodelación, cuyo principal objetivo es movilizar el calcio, reemplazar tejido óseo viejo, adaptar al organismo a las distintas necesidades y reparar el hueso dañado en caso necesario.

El proceso continuo de remodelado óseo es llevado a cabo por las células que componen el mismo, que son:

- Osteoclastos: Son las células encargadas de la resorción y eliminación de hueso débil y viejo y realizan su función en poco tiempo. Son células gigantes multinucleadas derivadas de los monocitos medulares y liberan enzimas proteolíticas que disuelven los minerales y parte de la matriz ósea, siendo el resto fagocitado y metabolizado en el citoplasma de los osteoclastos. La activación de estas células está especialmente ligada al estímulo de la hormona paratiroidea, aunque pueden influir otras hormonas como estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas.
- Osteoblastos: Son las células responsables de la formación de hueso nuevo, realizando esta función de manera lenta, durante semanas.

Sintetizan matriz ósea, fundamentalmente colágeno tipo I, así como osteocalcina, osteonectina y otras proteínas de la matriz.

- Osteocitos: Son el componente celular más frecuente en el hueso y se desarrollan a partir de los osteoblastos. Se encargan de dar soporte y controlar la actividad ósea, estando influidas también por la hormona paratiroidea y por las hormonas sexuales. Son capaces de comunicarse entre sí y emitir señales a los preosteoblastos para que se diferencien y produzcan osteoide. Además tienen una función de transporte de materiales orgánicos e inorgánicos dentro del hueso. La alteración de la red de osteocitos y el descenso del número de osteocitos con la edad va ligado a una disminución de la masa ósea, que a su vez determina una disminución de la calidad del hueso por una discapacidad para reparar las microfracturas que se van produciendo.
- Células de revestimiento del endostio: Son las encargadas de cubrir la mayor parte de la superficie interna de los huesos y parece que derivan de los osteoblastos inactivos. Además parece que tienen algún tipo de función en la activación de los osteoclastos, ya que algunas de sus moléculas de membrana reaccionan con el receptor RANK y ponen en funcionamiento el ciclo de remodelación ósea.

3.2.- Fisiología ósea

En el esqueleto existen de 2 a 5 millones de unidades de remodelación ósea, que son necesarias para el mantenimiento e integridad del esqueleto y que tienen un papel fundamental en el desarrollo de la osteoporosis[96]. La cantidad total de hueso disminuye si se reabsorbe más hueso del que se produce a lo largo de los años. Este balance óseo negativo que desencadena la osteoporosis puede ser debido a un aumento de la actividad de los osteoclastos sin aumento de actividad osteoblástica, a una función normal de osteoclastos junto con una disminución de la función osteoblástica o bien por un descenso en la función de ambos, osteoclastos y osteoblastos.

El proceso fisiológico de remodelado óseo no es del todo bien conocido, pero se sabe que dura aproximadamente 120 días y está dividido en varias etapas:

- Etapa 1 o Fase de quiescencia: Se caracteriza por la presencia del hueso cubierto de una capa de colágeno y ésta a su vez cubierta por una fina capa de células de revestimiento.
- Etapa 2 o Fase de activación: Se inicia la preparación para la reabsorción ósea. Hay retracción de las células de revestimiento y remodelación de la membrana de colágeno. En este proceso están implicadas las metaloproteinasas de los osteoblastos y se inician señales para comenzar la fase siguiente de resorción ósea.
- Etapa 3 o Fase de reabsorción: Se inicia la preparación de los osteoclastos encargados de la reabsorción de hueso y aparecen lagunas o cavidades libres. Se produce la migración y apoptosis de los osteoblastos.
- Etapa 4 o Fase de inversión: Los precursores de los osteoblastos acuden a las cavidades o lagunas donde se ha producido la reabsorción y los monocitos y células de revestimiento preparan la superficie para la formación de hueso nuevo.
- Etapa 5 o Fase de formación temprana: Los osteoblastos comienzan a formar matriz osteoide.
- Etapa 6 o Fase de formación tardía: Comienza la mineralización de la matriz osteoide previamente formada.
- Etapa 7 o Fase de quiescencia: Los osteoblastos se convierten en células de revestimiento planas o en osteocitos.

Mientras las fases de resorción ósea acontecen en apenas 2 semanas, las fases de formación ósea duran meses y dependen de la cantidad de metabolitos activos de vitamina D.

La calidad del hueso no se mide únicamente en términos de densidad mineral ósea, es decir, en cantidad de mineral que compone el hueso[97], sino también de qué manera está distribuida esa densidad mineral ósea y de la

calidad de los componentes de la misma. La cantidad y la calidad de los minerales del hueso son las que le confieren al mismo las características de resistencia y rigidez[98]. La cantidad de mineral que compone el hueso puede ser medido mediante la densitometría mineral ósea, sin embargo, existen otros componentes relevantes en la salud del hueso y que condicionan su fragilidad, y son factores relacionados con la arquitectura ósea y con la calidad de los materiales que componen el tejido óseo:

- Factores relacionados con la arquitectura ósea: La microarquitectura ósea hace referencia a la disposición de la trama ósea en el hueso trabecular, mientras que la geometría ósea le proporciona al hueso propiedades biomecánicas y se adapta cuando comienza la pérdida de densidad mineral ósea propia del envejecimiento. Esta geometría ósea provoca que cuanto más grande sea un hueso, mayor será su resistencia, por tanto los huesos largos y de estructura cilíndrica son un claro ejemplo. Si el diámetro del hueso es menor, existirá una menor resistencia, algo que ocurre en huesos cortos con poco diámetro[99].
- Factores dependientes de la calidad del material: La calidad del material depende entre otros del grado de mineralización, que está compuesta por una mineralización primaria, que ocurre en los primeros meses tras la formación del hueso, y de la mineralización secundaria que se produce a lo largo de los años. Este grado de mineralización se relaciona con la dureza ósea, y debe estar en equilibrio, ya que tanto un defecto como un exceso son perjudiciales[100]. Además la mineralización está relacionada con la homogeneidad del tejido, con la composición de la matriz proteica y con la red osteocitaria, que está formada por un conjunto de células encargadas del sistema de respuesta de adaptación frente a estímulos mecánicos[101, 102].

El control de las fases del remodelado óseo es llevado a cabo por un complejo sistema de señales en las que intervienen diferentes hormonas, moléculas y mecanismos. Están implicados en el metabolismo óseo los siguientes factores:

- Hormonas: Aunque están implicadas muchas hormonas en el metabolismo óseo (calcitonina, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, hormonas sexuales…), las principales reguladoras son la PTH y la vitamina D.

  La PTH actúa a nivel renal, intestinal y óseo y participa de forma activa en el proceso de remodelado óseo, estimulando a los osteoclastos de forma indirecta a través de los osteoblastos. Los osteoclastos activan el ciclo de remodelación ósea, aumentando el fenómeno de acoplamiento y haciendo que también se activen los osteoblastos. Por tanto, la PTH aumenta el recambio óseo.

  La vitamina D ejerce su acción principalmente a nivel renal e intestinal. Se encarga de estimular la resorción ósea, pero inhibe a la PTH, por tanto ejerce su acción mediante un mecanismo diferente. Ambas hormonas son las más implicadas en la homeostasis cálcica.

  La calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos. Las hormonas sexuales regulan la activación de osteoclastos y osteoblastos, de tal forma que si existe un déficit de las mismas se produce un aumento de la resorción ósea. Otras sustancias como la leptina ejercen un efecto inhibidor sobre el desarrollo de la densidad mineral ósea.

- Citocinas locales y señales intercelulares: Las células óseas sintetizan un conjunto de citocinas entre las que se encuentran factores de crecimiento, interleucinas y otras. Las prostaglandinas son importantes en la reabsorción ósea durante la inmovilización, la osteoprotegerina interviene en la diferenciación de los osteoclastos y frena la reabsorción, mientras que los factores de crecimiento intervienen en la angiogénesis y nutrición del tejido óseo.

  Sobre los osteoclastos van a actuar algunas citocinas (IL-6 y otras), factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulador de colonias de macrófagos, PGE2, leucotrienos y otros, provocando su activación y por tanto aumentando la resorción ósea. Entre los factores que activan

los osteoblastos y la formación de hueso se encuentran el TGFβ, factor de crecimiento plaquetario, factores de crecimiento derivados de la insulina y el factor de crecimiento fibroblástico. Sin lugar a dudas, el recientemente descrito sistema RANK-RANKL-OPG juega un papel fundamental en la regulación del remodelado óseo[103]. El RANK es un receptor de familia TNFR que se encuentra en los osteoclastos, a los que se une el RANKL que está presente en la membrana de las células osteoblásticas y del estroma medular. Debido a esa unión se produce una activación de los osteoclastos. Por su parte la osteoprotegerina (OPG) es un receptor que se encuentra en los osteoblastos y que también tiene como ligando al RANKL, impidiendo la unión de éste al receptor RANK[104]. Por tanto, el osteoblasto produce tanto activador de osteoclastos como frenador de los mismos, así que la relación RANKL/OPG es la que determina un mayor o menor remodelado óseo. Esta vía no es sino el reflejo de la influencia hormonal, ya que la acción de las distintas hormonas vistas con anterioridad desembocan en una mayor o menor activación del RANKL, que determina un aumento en la resorción ósea. Además de estas dos sustancias, el osteoblasto se encarga de producir el M-CSF que induce la formación de los osteoclastos mediante la activación simultánea con el RANKL, que van vinculados al sistema ITAM. Por su parte, en la diferenciación y función de los osteoblastos influyen otros factores como el Cbfa-1, Runx-2, el osterix y la proteína 5 relacionada con el receptor LDL.

- Vitaminas y minerales: Distintos tipos de vitaminas como la D, K, A y otras son necesarias para el metabolismo óseo y la correcta mineralización del osteoide.
- Carga mecánica: El ejercicio físico mejora la masa ósea y la resistencia ósea, aunque al final de la pubertad disminuye la capacidad osteogénica del esqueleto. Guarda relación con la existencia de un mecanismo capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. Es posible que esté implicado el complejo que forman las moléculas de matriz ósea, unión de la matriz a las células óseas, la

unión de unas células con otras y la participación del citoesqueleto plasmático.

- Genes: Existen un conjunto de genes y otros que quedan por descubrir que intervienen en el proceso de remodelado óseo y que están implicados en distintas patologías óseas.

Dentro de las fases y el control de las fases de remodelado óseo, el complejo RANK/RANKL/Osteoprotegerina juega un papel muy importante. La osteoprotegerina produce una inhibición de la resorción ósea. Por su parte, el aumento del RANKL provoca un aumento en la resorción ósea, ya que estimula la maduración de los osteoclastos. La osteoprotegerina es la encargada de controlar y estimular la producción del RANKL, aunque éste está directamente influenciado y aumentan sus niveles a expensas de la PTH y de la vitamina D3.

Gracias a este complejo sistema de señales, hormonas, moléculas, genes y sistemas de comunicación celular tiene lugar en el esqueleto humano el proceso de remodelado óseo, que conllevan que el individuo en torno a 25-30 años adquiera su pico de masa ósea. A partir de estas edades se inicia un balance óseo negativo de tal forma, que se va perdiendo un 1% de hueso por año, independientemente del sexo. Se ha observado un descenso de hasta el 50% entre edades comprendidas entre 20 y 80 años, estando la pérdida de masa ósea programada genéticamente, aunque actúan sobre ella determinados factores como la edad, el déficit de testosterona, factores nutricionales, menopausia, factores fetales-neonatales, factores durante el crecimiento y otros[99-104].

3.3- Concepto de pérdida de densidad mineral ósea (osteopenia/osteoporosis)

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, que se define como “enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por densidad mineral ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo,

con el consecuente aumento de la fragilidad del hueso y susceptibilidad a presentar fracturas" [105, 106]. Se produce una pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con alteraciones del remodelado óseo y de la geometría ósea[107]. Globalmente, la osteoporosis va a producir un deterioro de la integridad estructural del hueso que favorece la fragilidad esquelética y produce un incremento del riesgo de fracturas[108]. La osteopenia/osteoporosis se caracteriza por la pérdida de densidad mineral ósea que puede ser medida mediante la densitometría ósea (DMO), que sin ser perfecta es válida, puesto que existe una fuerte asociación entre la DMO y el riesgo de fractura. No obstante, no sólo el riesgo de fractura está aumentado o depende de los valores de la DMO, sino que se produce con mayor frecuencia en ancianos por razones no totalmente conocidas[109]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación basada en la determinación de la DMO: Se considera normales a pacientes con valores de DMO superiores a -1 desviaciones estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score > de -1); Osteopenia, valores de DMO entre -1 y -2.5 DE con relación a la media de adultos jóvenes (T-score entre -1 y -2.5); Osteoporosis, valores de DMO inferiores a -2.5 (T-score inferior a -2.5); Osteoporosis establecida cuando a lo anterior se asocia una o más fracturas osteoporóticas[110], que son principalmente las localizadas en extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero y extremidad distal del radio[111].

La osteoporosis es un proceso silente que va deteriorando la calidad del hueso, hasta que por un mínimo traumatismo o sobrecarga se produce la rotura micro o macroscópica del hueso y se fractura. Es importante distinguir entre dos conceptos, uno es el de la osteoporosis sin fractura, que es diagnosticado mediante la densitometría ósea y el otro el de la osteoporosis con fractura, que es diagnosticada con más facilidad y frecuencia a partir del episodio agudo[112]. Las fracturas óseas tienen una distribución bimodal, un pico en adolescencia e infancia y otro pico en la vejez. En este último caso influye de forma importante la presencia de osteoporosis[113].

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

3.4.- Epidemiología de la osteopenia/osteoporosis

La osteoporosis afecta a más de 75 millones de personas en Europa, EEUU y Japón y para el año 2050 se estima un aumento de la incidencia de fracturas de cadera del 310% en varones y 240% en mujeres[114]. La definición llevada a cabo de osteporosis por parte de la OMS no permite realizar adecuados estudios epidemiológicos[110], puesto que dependiendo de la localización de la pérdida de densidad mineral ósea, la prevalencia de osteoporosis es diferente. Cuando la medición se realiza en la cadera, la prevalencia de la enfermedad se sitúa entre el 10% y 15% en las mujeres postmenopáusicas, mientras que si se mide en distintos lugares, la prevalencia aumenta hasta el 30%[115]. Por su parte en el hombre, es más complejo establecer la prevalencia de osteoporosis, puesto que existen menos estudios densitométricos que así lo revelen, aunque se puede considerar que está presente en el 4% de los hombres mayores de 50 años, pudiendo aumentar si consideramos la densidad mineral ósea en más de una localización[116].

Desde el punto de vista epidemiológico la mujer va a presentar fracturas de hueso trabecular en una proporción de 8 a 1 con respecto al hombre, mientras que en las fracturas corticales el predominio de la mujer con respecto al hombre se reduce de 2 a 1. Gracias a la aplicación del término *lifetime risk*[117] se estimó que el riesgo de que una mujer de 50 años presentara fractura de cadera y antebrazo era de un 15% y de vértebra un 32%. En relación a la fractura de cadera, el riesgo aumenta en el varón con el paso de los años, mientras que en la mujer permanece constante sin modificarse. El riesgo de fractura de Colles disminuye con la edad en la mujer y el de fractura vertebral se mantiene alto durante toda la vida.

Posteriormente se diseñó un método[118] denominado herramienta FRAX® útil para varones y mujeres mayores de 50 años que incluye a los factores de riesgo más comunes para la osteoporosis, que analizaremos más adelante. En nuestro país se estima que el 40% de mujeres postmenopáusicas entre 70 y 79 años tiene osteoporosis y que este porcentaje es similar entre 60 y 69 años[115]. En los varones se observa que esta prevalencia es menor, puesto

que en el grupo de 70 a 79 años es del 11%, mientras que entre 60 y 69 años es del 6%[119]. En general, la prevalencia de osteoporosis suele ser mayor a nivel de la columna que a nivel del fémur[120]. Los datos epidemiológicos de la fractura vertebral son complicados de saber puesto que sólo el 30% de las fracturas son sintomáticas y el resto pasan desapercibidas y no llegan a diagnosticarse[121]. No obstante, parece que la fractura vertebral en el varón debido a osteoporosis es 4 veces más frecuente que la de cadera y además las fracturas osteoporóticas en general son menos frecuentes en el varón que en la mujer como referimos anteriormente. Se confirma que la fractura de Colles se produce a una edad más temprana que la fractura vertebral y que la fractura de cadera[122].

Tal y como hemos observado la osteoporosis en nuestro país al igual que en el resto del mundo occidental es una patología que va en aumento y que va incrementándose en números globales a lo largo de los años por el mayor envejecimiento de la población[123].

3.5- Factores de riesgo de padecer pérdida de densidad mineral ósea y fractura osteoporótica. Escalas de riesgo

Aunque sabemos que el principal factor determinante del desarrollo de fracturas por osteoporosis es la DMO, existen otros múltiples factores que pueden ser igual de importantes en la predicción del riesgo de fractura[124], factores de riesgo de presentar una baja densidad mineral ósea o pérdida acelerada de densidad mineral ósea son equivalentes a los de riesgo de fractura osteoporótica[125]. En el año 1998 se establecieron 5 factores de riesgo para presentar fractura de cadera en la mujer, que son además de una baja densidad mineral ósea en la DMO, tener historia personal de fractura a partir de los 40 años, tener historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, delgadez y consumo de tabaco[126]. Con posterioridad se han ido incluyendo otros factores de riesgo con diferente peso en relación al riesgo de fractura como son: edad, reducción de altura

desde los 25 años, autopercepción del estado de salud, hipertiroidismo, consumo de café, anticomiciales y benzodiacepinas, sedentarismo, reducción de la propiocepción y frecuencia cardiaca en reposo mayor de 80 lpm[127]. Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de osteoporosis y de fractura son [98,100]:

- Hipogonadismo: El déficit de estrógenos en la mujer a partir de la menopausia es un factor de riesgo establecido de pérdida de densidad mineral ósea por activación de los osteoclastos y aumento de la resorción ósea. El déficit de andrógenos se ha relacionado con un aumento de la pérdida de densidad mineral ósea en los hombres[128].
- Sexo: Las mujeres tienen más riesgo de padecer cualquier tipo de fractura osteoporótica que el hombre. La menopausia precoz anterior a los 45 años aumenta el riesgo de osteoporosis y también influyen otros factores como menarquía tardía posterior a los 15 años, periodos prolongados de amenorrea, nuliparidad, ausencia de lactancia o periodo fértil menor a 30 años. Las diferencias relacionadas con el sexo en las fracturas asociadas a la osteoporosis han sido atribuidas a una mayor densidad mineral ósea en los hombres que en las mujeres, así como también, a diferencias en el tamaño corporal, tamaño y ancho del hueso.
- Edad: Entre los 30-35 años la remodelación ósea (formación y resorción ósea) está balanceada, pero de aquí en adelante comienza la pérdida de densidad mineral ósea determinada genéticamente, siendo de 0.5-1% al año a partir de los 30 años. Con el comienzo de la menopausia y la reducción en la secreción de estrógenos, la tasa de osteoporosis y fractura se incrementa exponencialmente. En los hombres, el riesgo de fracturas aumenta constantemente con la disminución de la secreción de testosterona a partir de los 60 años.
- Altura y peso: Se ha observado que las mujeres que sufren fracturas de cadera son más altas que aquellas que no tienen fractura, mientras que en el hombre no se ha observado esta relación. Tanto el peso como el índice de masa corporal están relacionados de forma positiva con la densidad mineral ósea e inversamente relacionados con la osteoporosis

y la tasa de fracturas osteoporóticas. Se ha observado que un peso corporal y un índice de masa corporal bajo predicen densidad masa ósea baja y un riesgo aumentado de fractura en mujeres entre 40 y 59 años.

- Fractura previa: El hecho de presentar una fractura previa aumenta el riesgo de padecer una nueva fractura osteoporótica, posiblemente porque estos pacientes tienden a sufrir caídas con más frecuencia.
- Embarazo y lactancia: Durante el embarazo y la lactancia las necesidades de calcio son más elevadas en la mujer y en general se produce una pérdida de densidad mineral ósea que se recupera tras el nacimiento y el destete.
- Inactividad crónica: El sedentarismo y la falta de movimiento es un factor muy importante de pérdida de densidad mineral ósea, ya que puede perderse hasta un 30% de la misma. Además, en determinadas circunstancias se produce una mayor pérdida de densidad mineral ósea como por ejemplo tras parálisis por lesiones espinales, hemiplejía por accidentes cerebrovasculares, paraplejía, inmovilización por fracturas de miembros inferiores y por ingravidez.
- Deporte excesivo: El excesivo deporte y entrenamiento provocan una desaparición casi completa de la grasa corporal, consecuencia de la cual se produce una disminución en la producción de estrógenos y consecuentemente mayor pérdida de densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas.
- Tabaco: El tabaco duplica el riesgo de osteporosis y las mujeres que fuman habitualmente presentan un 5-10% menos de densidad mineral ósea.
- Alcohol y Café: Aunque no está confirmado de forma precisa, al parecer la ingesta de alcohol y café en cantidades importantes también es negativo sobre la densidad mineral ósea.
- Hábitos dietéticos: El factor dietético más importante para el desarrollo de osteoporosis es el déficit en la ingesta de calcio. Si existe una pobre ingesta de calcio, por debajo de 500 mg/día durante muchos años, esto

provoca un aumento de la PTH que estimula al hueso a liberar calcio y por tanto se produce desmineralización ósea. Cuanto mayor sea la ingesta de calcio durante la infancia y adolescencia, mayor será el pico de densidad mineral ósea que alcanzará el individuo. El exceso en la ingesta de lípidos puede ser otro factor que intervenga en el metabolismo del calcio y del hueso y favorezca la pérdida de densidad mineral ósea. Además de estos factores, el déficit de otros nutrientes como vitaminas C, D, K, B_6 y B_{12}, ácido fólico, proteínas, ácidos grasos esenciales y determinados minerales influye de manera negativa sobre la densidad mineral ósea.

- Consumo de fármacos: Existe una larga lista de medicamentos que influyen de forma negativa en el hueso y que provocan una pérdida directa o indirecta de la densidad mineral ósea. Entre ellos los más importantes son los glucocorticoides y los antiandrógenos y antiestrogénicos, además de la heparina, antiepilépticos e inmunosupresores.
- Homocisteína: Parece que altos niveles en sangre de homocisteína es un factor de riesgo independiente de desarrollar osteoporosis.

- Enfermedades sistémicas: Distintos tipos de enfermedades sistémicas pueden asociarse a pérdida de densidad mineral ósea y osteoporosis como enfermedades gastrointestinales (Celiaquía, intolerancia a la lactosa, gastrectomía o cirrosis biliar primaria), enfermedades hematológicas (mieloma), enfermedades inflamatorias (Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn) y enfermedades endocrinológicas (Hipercortisolismo endógeno o exógeno, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus tipo I).

Los factores de riesgo se pueden considerar constantes y esporádicos

Constantes

Edad, raza (blanca/asiática), sexo (femenino/menopausia).

Esporádicos

a) Hábitos: consumo de tabaco y alcohol, inactividad física, baja ingesta de calcio, alta ingesta proteica, delgadez, déficit de vitamina D.
b) Otras enfermedades: hipercortisolismo, hipertiroidismo, diabetes tipo 1, hiperparatiroidismo, anorexia nerviosa, artritis reumatoide, gastropatías, hepatopatías crónicas, malabsorción, mieloma, leucemia, linfoma, anemias hemolíticas, mastocitosis.
c) Farmácos: glucocorticoides, hormonas tiroideas, antiácidos (aluminio), anticonvulsivantes, anticoagulantes, citostáticos, ciclosporina.

Las posibles combinaciones etiológicas son muy numerosas, no obstante se denominan osteoporosis secundarias aquellas en que los factores esporádicos tienen un peso fundamental[58]. En relación con su etiología, la osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria

1/ OSTEOPOROSIS PRIMARIAS

a) Idiopática: juvenil, del adulto.
b) Involutiva: Postmenopáusica, senil.

2/ OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

a) Endocrinas: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, hipercortisolismo, diabetes mellitus tipo I.
b) Hematológicas: mieloma, leucemia, linfoma, talasemia.
c) Enfermedades crónicas: hepatopatías, neuropatías, enfermedades del colágeno, malabsorción, gastrectomía.
d) Déficit nutricionales: vitamina D, vitamina C, proteínas.
e) Farmácos: corticoides, heparina.
f) Inmovilización

Se han propuesto dos grandes síndromes osteoporóticos, tipo I y tipo II. La osteoporosis tipo I, afecta primordialmente a mujeres sobre los 10-15 años de la menopausia, aunque los varones pueden padecer un cuadro similar (la

relación mujer/varón es de 6:1); el hueso deficitario es el trabecular y cursa con fracturas vertebrales y en menor medida, fractura del tercio distal del radio. La osteoporosis tipo II, también predomina en el sexo femenino, aunque la relación mujer/hombre es mucho más baja que en la tipo I (2:1) y la edad de aparición más tardía. Se afecta sustancialmente el hueso cortical y la fractura de cadera constituye el hallazgo clínico habitual. En ambos síndromes se puede observar mayor riesgo de litiasis urinaria en los periodos iniciales especialmente en pacientes con ejercicio físico limitado o presencia de factores de riesgo compartidos, en otros casos el riesgo litógeno se relaciona con las pautas de tratamiento recomendadas para aumentar la masa ósea[100].

Se han ido desarrollando distintas herramientas para valorar el riesgo de osteopenia/osteoporosis o de fractura con mediana sensibilidad pero con baja especificidad. El test ORAI aplica la edad, el peso y el uso de terapia hormonal sustitutiva para valorar el riesgo de osteopenia/osteoporosis con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45%[129]. La escala SCORE valora además de los anteriores factores, otros 3 más, y presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32%[130]. La escala NOF recomienda la valoración de la edad, el índice de masa corporal, la historia familiar o personal de fractura osteoporótica y el tabaquismo y tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 21%[131]. Además de éstas, existen otras muchas escales para valorar el riesgo con media-alta sensibilidad y baja especificidad como ORAI, OST u OSIRIS[132].

3.6- Etiopatogenia y clínica de la osteopenia/osteoporosis

3.6.1 Etiopatogenia de la osteopenia/osteoporosis

La osteoporosis es el resultado de una alteración en el remodelado óseo que se debe a un desequilibrio entre la formación y la reabsorción ósea, con predominio de la segunda y que conlleva por tanto la pérdida de densidad mineral ósea y el desarrollo de alteraciones microestructurales[107]. El déficit de estrógenos es considerado en la actualidad como el mecanismo central de la

osteporosis postmenopáusica y puede ser prevenido con el uso de estrógenos como veremos más adelante[133]. El mecanismo por el cual se produce la pérdida de densidad mineral ósea por déficit de estrógenos no se conoce bien en la actualidad en su totalidad, si bien se sabe que las células óseas poseen receptores de estrógenos en su superficie y que el déficit sistémico de estrógenos provoca un desequilibrio del remodelado óseo con predominio neto de la resorción. Estos efectos sobre el hueso se explican gracias a la acción de determinadas citocinas y factores de crecimiento que comentamos con anterioridad. Por tanto, el déficit de estrógenos es considerado como responsable de esa primera fase transitoria de pérdida de densidad mineral ósea acelerada típica de la mujer postmenopáusica reciente[134].

La pérdida ósea relacionada con el envejecimiento se inicia en torno a la cuarta o quinta década de la vida y se prolonga durante el resto de la vida. Se produce una pérdida del 20-30% de hueso cortical y trabecular tanto en el hombre como en la mujer[135]. La presencia de un balance de calcio negativo en el hueso y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario suelen ser los mecanismos que con más frecuencia se asocian a la pérdida de densidad mineral ósea durante el envejecimiento, aunque puede existir también de manera asociada un déficit estrogénico en estos pacientes que regula la homeostasis cálcica fuera del esqueleto. Incluso se ha observado la influencia de los estrógenos sobre el metabolismo de la vitamina D y de la PTH[136].

Los distintos factores que intervienen en el desarrollo de osteoporosis en un paciente y que hemos visto con anterioridad varían de un paciente a otro. Gracias a la fórmula ideada por Riggs y Melton[137] en la que se relaciona la masa ósea actual con el valor máximo alcanzado en el desarrollo y con el envejecimiento, menopausia y otros factores, podemos tener una idea de la situación del hueso en cada paciente.

Clásicamente, la osteoporosis ha sido dividida en primaria o secundaria. La primaria ocurre como consecuencia del envejecimiento, mientras que la secundaria ocurría consecuencia de efectos fisiopatológicos relacionados con otras enfermedades hormonales o metabólicas[135]. Actualmente y gracias al

desarrollo y el mejor conocimiento de esta enfermedad, podemos subdividirla según diferentes criterios: Propagación de la enfermedad, Edad y sexo, Alcance de la enfermedad e Histología[138].

- Propagación de la enfermedad: La osteoporosis puede estar localizada en un lugar o en múltiples lugares óseos del organismo, es decir, puede ser *focal* o bien *generalizada*. Puede acontecer un tipo u otro de osteoporosis en función de diversos factores o circunstancias como son la inmovilización de un miembro, el síndrome de dolor regional complejo, el síndrome de Gorham-Stout o la osteoporosis transitoria
- Edad y Sexo: Es quizá la clasificación más usada en la actualidad, ya que divide los distintos tipos de osteoporosis en los siguientes:
    - Osteoporosis idiopática juvenil: Acontece entre los 8 y 14 años, sin conocer bien la causa que lo produce aunque es autolimitante.
    - Osteoporosis idiopática del adulto joven: Afecta fundamentalmente a hombres entre 30 y 50 años y se caracteriza por fracturas de cuerpos vertebrales. Suele existir un aumento de la reabsorción ósea y está relacionado con el tabaquismo.
    - Osteoporosis postmenopáusica o tipo I: Es la forma más común de osteoporosis y ocurre en mujeres entre 50 y 75 años debido al cese de la función ovárica y estrogénica. Aproximadamente el 30% de las mujeres desarrollan osteoporosis después de la menopausia[137]. El cese de la actividad estrogénica provoca un descenso de citocinas, que conlleva una activación de los osteoclastos y como consecuencia un aumento de la resorción ósea. En los hombres estos fenómenos ocurren un poco más adelante, cuando se produce un déficit de testosterona. En general, en hombres y mujeres se produce una resorción incrementada de hueso esponjoso que conlleva un aumento del riesgo de fracturas.
    - Osteoporosis involutiva o tipo II: Es un tipo de osteoporosis relacionada con la edad y representa un punto importante del envejecimiento. Está en relación además con caídas previas,

actividad física reducida, deterioro cognitivo y alteraciones hormonales y vitamínicas.

- Alcance de la enfermedad: El alcance o grado de severidad de la enfermedad viene medido por la pérdida de densidad mineral ósea medida por la DMO que hemos comentado con anterioridad[110].
- Histología de la osteoporosis: El volumen normal de hueso trabecular en biopsia de cresta iliaca en un adulto suele ser del 20-25%. Si disminuye hasta un 16% es que ha ocurrido rarefacción y destrucción de hueso trabecular[139]. Además es importante tener en cuenta otros factores como el espesor y porosidad cortical, el ancho trabecular, la cantidad y distribución del osteoide, la interrupción del entramado trabecular, la distribución de las células grasas, los cambios en el estroma, la presencia de células extrañas y la cantidad y maduración de células hematopoyéticas.

3.6.2. Clínica de la Osteopenia/Osteoporosis

La osteoporosis es asintomática, por lo que considerar el dolor como un síntoma típico de osteoporosis es erróneo, siendo la causa de este dolor por alteraciones osteoarticulares[135]. La clínica de la osteoporosis se manifiesta cuando acontece una fractura por pérdida de densidad mineral ósea. Realmente la clínica de la fractura periférica es la misma sea de causa osteoporótica o no[111]. Lo que distingue una fractura osteoporótica de una no osteoporótica es que la primera se produce ante un mínimo traumatismo[140]. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis se producen fundamentalmente en la extremidad proximal del fémur, vertebrales y antebrazo distal o fractura de Colles, aunque cuando el paciente es de edad avanzada, prácticamente todas las fracturas que se producen ante mínimo traumatismo pueden ser consideradas como osteoporóticas, puesto que es una enfermedad sistémica que afecta a cualquier hueso del organismo[141].

La fractura vertebral es la causa más frecuente de presentación de osteoporosis y su prevalencia en España se estima entre el 17%-23% en mujeres mayores de 50 años y algo menos en hombres de la misma edad.

Estas fracturas pueden ser asintomáticas y se diagnostican de forma accidental o bien porque derivan en complicaciones neurológicas. Pueden ser causa de raquialgia durante las primeras semanas y posteriormente provocan un dolor crónico que se empeora con la bipedestación prolongada y mejora con el decúbito. Además, producen una reducción de la talla, cifosis y rectificación de la lordosis lumbar[140]. La clínica de la fractura vertebral no es homogénea. Solo un tercio de los pacientes con fractura vertebral presentará dolor. Este dolor es agudo, mecánico, que aumenta con los movimientos y disminuye con el reposo, pudiendo ser muy intenso al principio y luego va disminuyendo con el paso de las semanas. Puede irradiarse lateralmente o craneocaudalmente según la localización de la fractura. Si se producen fracturas repetidas, se instaurará un dolor crónico y sordo en relación con contracturas musculares, tensión de ligamentos e incongruencia de carillas articulares[142]. Las fracturas vertebrales van a producir distintos tipos de conformaciones óseas, pudiendo disponerse las vértebras en forma de *diábolo, cuña o en galleta.* Sin embargo, no es típico que la fractura osteoporótica provoque alteraciones neurológicas o afecte a los pedículos vertebrales o el arco posterior[143].

La fractura de cadera es la más grave derivada de la osteoporosis y se produce en la mayoría de los casos tras una caída. La mortalidad de este tipo de fractura oscila entre un 12%-40% durante el primer año, de ahí la magnitud de esta manifestación clínica de la osteoporosis[144].

La fractura de Colles es muy frecuente y puede ocasionar dolor persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática, siendo por sí misma un factor de riesgo para padecer con posterioridad fractura de cadera o vertebral[145].

La evaluación del paciente con sospecha de pérdida de densidad mineral ósea debe ser exhaustiva, puesto que no existen signos o síntomas por sí solos que nos permitan establecer un diagnóstico definitivo[146]. Debe preguntarse al paciente acerca de antecedentes familiares de osteoporosis en hermanas y madre[147], deben recogerse datos sobre el estilo de vida de los pacientes.

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

3.7- Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis

El diagnóstico consiste en el proceso de identificación de una enfermedad, lo cual implica el conocimiento previo de su naturaleza, que en el caso de la osteoporosis solo es parcial. La clásica definición de la osteoporosis enunciada en 1993[105], fue modificada en el año 2001[106]. En la definición de la osteoporosis se considera la resistencia ósea como un reflejo de la densidad y de la calidad del hueso. Las exploraciones complementarias empleadas para evaluar la osteoporosis tienen como objetivo estimar el riesgo de fractura con la medida de la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo relacionados con la calidad ósea. Este concepto de calidad ósea es un poco ambiguo e indica un conjunto de cualidades biomecánicas, grado de conectividad trabecular, estado de la microarquitectura ósea, recambio metabólico óseo, adecuada mineralización y calidad de los materiales óseos[148].

En general todas las guías de diagnóstico, prevención y tratamiento, a nivel práctico, plantean como criterio básico y fundamental en el diagnóstico de la osteoporosis la medición de la masa ósea[149]. No obstante, la masa ósea no es el único factor que debemos tener en cuenta en cuanto a fragilidad ósea y puede incluso no ser el más importante. Se ha visto que otros factores clínicos y sobre todo la presencia de fracturas previas tienen un gran valor predictivo de nuevas fracturas independiente de la densidad mineral ósea[150].

Los métodos de evaluación o cuantificación de la masa ósea que se han impuesto son los indirectos, resumidos fundamentalmente en 3: Radiología ósea convencional, Densitometría ósea y Ultrasonografía cuantitativa, aunque existen muchos otros como la Tomografía de alta resolución o la Radiogrametría digital cuantitativa. Además de los métodos de imagen referidos anteriormente, podemos medir la actividad de remodelado óseo, mediante la determinación de los marcadores bioquímicos óseos[151].

3.7.1 Radiología ósea convencional

La radiología simple es la herramienta diagnóstica más empleada en la

evaluación de la osteoporosis, aunque tiene importantes limitaciones ya descritas hace muchos años[152]. El empleo del término osteoporosis en radiología simple convencional equivale fundamentalmente en muchos casos a transparencia ósea. Pero esta transparencia puede deberse a fallos durante la técnica radiológica en relación con el voltaje, la distancia foco-placa, el revelado, las características del paciente y la interpretación del observador[153]. Gracias a los nuevos sistemas de digitalización radiológica se ha reducido esta variabilidad y permite ser una técnica asequible y útil en manos de expertos. El inconveniente fundamental, es que se precisa la pérdida de al menos un 35% de masa ósea para que la imagen pueda considerarse como osteoporosis[154]. Las características radiológicas en la osteoporosis son diferentes según se observe el hueso cortical o el trabecular. En el hueso trabecular, se observa una disminución de las trabéculas y de la conexión trabecular, siendo más evidente en las trabéculas que no soportan peso, de tal manera que se produce un aumento relativo de la densidad de las trabéculas que soportan peso, obteniéndose una imagen de aumento de la estriación vertical de las vértebras osteoporóticas[155]. Según el tipo de osteoporosis presente en el paciente, la afectación se produce en unos u otros huesos. En la osteporosis tipo I la pérdida de masa ósea se localiza en hueso trabecular a nivel de esqueleto axial y muñeca. En la osteporosis tipo II hay pérdida de hueso trabecular y cortical a nivel de vértebras, cadera, zona proximal de húmero, tibia y pelvis. Tiene especial valor en el diagnóstico de osteoporosis la presencia de transparencia a nivel central del cuerpo vertebral, las disminución de las trabéculas transversales y el resalte del marco vertebral[156]. La fractura es el rasgo que distingue a la osteporosis establecida con respecto a los demás grados de pérdida de densidad mineral ósea, siendo la radiología convencional la técnica diagnóstica de elección[157]. Las fracturas osteoporóticas se localizan con mayor frecuencia a nivel de vértebras dorsales y lumbares y se aprecian mejor en proyección lateral. Habitualmente se observa una imagen bicóncava e incluso si la lesión es importante se aprecia acuñamiento vertebral de distinta clase o aplastamiento vertebral completo. Este tipo de fracturas, puede valorarse mejor con el índice de deformidad vertebral de Genant, que se basa

en determinar la altura de los cuerpos vertebrales, para lo cual se divide a la vértebra desde el punto de vista radiológico en tres segmentos, y medir la altura anterior, media y posterior del cuerpo vertebral, siendo la pérdida de más de un 20% en cualquiera de ellos diagnóstico de fractura[158]. La reducción porcentual de la altura vertebral se obtiene de la comparación con la altura posterior en caso de fractura en cuña o bicóncava y con la vértebra adyacente en caso de aplastamiento vertebral. Consideramos así varios tipos de fractura, según el segmento aplastado:

- Cuña anterior: típico de osteoporosis
- Cuña posterior: raro en osteoporosis. Descartar otras patologías
- Bicóncavas: aplastamiento del segmento medio. Vértebra en pez
- Fractura completa: aplastamiento de los tres segmentos. Vértebra en galleta.

Se distinguen tres grados de fractura según el índice de deformidad del cuerpo vertebral de Genant:

GRADO	DEFORMIDAD	ALTURA C. VERTEBRAL
Grado 0	Normal	Conservada
Grado 1	Mínima	Pérdida 20-25%
Grado 2	Moderada	Pérdida 25-40%
Grado 3	Severa	Pérdida > 40%

Es importante la valoración de otros signos radiológicos como la disminución del espacio intervertebral, generalmente asociado a alteraciones degenerativas del disco y que se asocia con un incremento del riesgo de fractura osteoporótica[159]. Se consideran como criterios a favor de osteoporosis, la presencia de: Factores de riesgo osteoporosis, tratamientos con corticoides, dolor mecánico, velocidad sedimentación globular (VSG) normal, fosfatasa alcalina y calcio normales, proteinograma normal, alteración radiológica entre D4 y L5 y aplastamiento en cuña anterior.

3.7.2. Densitometría ósea

La evaluación indirecta cuantitativa de la masa ósea puede llevarse a cabo mediante distintas técnicas de densitometría, que se fundamentan en la alteración que realiza el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos. Se pueden estudiar tanto huesos axiales como periféricos y todas las técnicas aplicadas han mostrado capacidad para predecir el riesgo de fractura[139]. Se ha observado que la densitometría ósea tiene capacidad para predecir el riesgo de fractura no sólo en el hueso donde se realiza la medición, sino también en otros huesos predispuestos[160]. La densitometría ósea ajustada por edad, presenta una elevada especificidad para el riesgo de fractura cercana al 99%, por lo que se ha establecido como método de diagnóstico estándar en la osteoporosis por una serie de razones:

- Exposición radiológica baja con capacidad de predecir riesgo de fractura
- Excelente precisión que permite buen control evolutivo
- Permite explorar los territorios anatómicos donde más fracturas asientan
- Permite evaluar la respuesta terapéutica
- Buena correlación de la pérdida de masa ósea según edad y zona examinada

Los diferentes tipos de densitómetros se basan en el mismo fundamento, que es la generación de una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos X, de alta y baja energía, de un sector anatómico. En la actualidad la densitometría ósea es llevada a cabo mediante absorciometría radiológica dual y el cálculo de la densidad se realiza mediante un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a tejidos blandos, determinación del área explorada, determinación del contenido mineral óseo y determinación del cociente densidad mineral ósea. El tiempo de exploración es de 2 a 5 minutos, aunque hay métodos que reducen este tiempo a la mitad, siendo la dosis recibida por el paciente de entre 0.5 – 2.4 μSv[161]. En la densitometría ósea se valoran fundamentalmente dos valores, el Z-score y el T-score:

- Z-score: Una vez que obtenemos los valores de referencia, se compara el valor de la paciente con la referencia a su edad, sexo y lugar de medición, estableciendo el número de desviaciones estándar que se aleja de la media correspondiente. Cuanto menor sea, mayor será el riesgo de fractura.
- T-score: El riesgo de padecer fractura aumenta con la edad, aun cuando la masa ósea sea normal, por lo que dada la necesidad de incluir ese riesgo por edad, se creó este parámetro, mediante el que se compara el valor de la masa ósea con el valor máximo obtenido a lo largo de la vida, denominado pico de masa ósea. Se corresponde con el número de desviaciones estándar que se aleja del pico de masa ósea. Por cada -1 T-score se duplica el riesgo de fractura en la cadera[162].

Una vez realizada la densitometría es importante tener en cuenta una serie de factores que pueden influir en la correcta interpretación clínica de la misma como la correcta colocación del paciente, la adecuada selección de las áreas a estudiar y la presencia de artefactos[163]. Tras obtenerse los resultados de la densitometría ósea, se clasifica al paciente en normal, osteopenia, osteoporosis u osteoporosis establecida según valores T-score como vimos con anterioridad[110]. Esta clasificación, aunque no tiene implicaciones terapéuticas ha permitido homogeneizar universalmente el criterio diagnóstico, lo cual permite hacer comparables estudios epidemiológicos y similares los criterios de inclusión en ensayos clínicos, aunque plantea tres problemas importantes: presencia de porcentaje de pacientes clasificados como osteopénicos y que presentan fracturas osteoporóticas, gran prevalencia de osteoporosis en pacientes añosos y no aplicabilidad en todos los sectores óseos del organismo[164]. Si consideramos el T-score como elemento clave en el diagnóstico de osteoporosis, el riesgo de fractura cambia sustancialmente para un mismo valor con la edad del paciente, sirviendo como ejemplo, que el riesgo absoluto de fractura de cadera en los 10 años siguientes para una mujer de 45 años con osteoporosis densitométrica es de 2.2%, similar al de una paciente con 75 años con una masa ósea normal, a pesar de que sea unas 5 veces superior al de una mujer de su edad con masa ósea normal[165].

Las principales indicaciones para solicitar una densitometría ósea a un paciente son[104, 166]:

- Menopausia precoz
- Tratamiento crónico con corticoides
- Malabsorción intestinal
- Hiperparatiroidismo
- Mieloma
- Paciente trasplantado
- Hipertiroidismo
- Anorexia nerviosa
- Historia materna de fractura de cadera
- IMC por debajo de 19
- Deformidades vertebrales y osteopenia radiológica
- Historia de fracturas no traumáticas
- Monitorización de respuesta terapéutica
- Mujeres mayores de 65 años
- Mujeres menores de 65 años con factores de riesgo
- Hombres mayores de 70 años

3.7.3. Ultrasonografía cuantitativa

Los ultrasonidos cuantitativos se encargan de cuantificar las modificaciones que produce el hueso sobre dos propiedades físicas:

- Velocidad de transmisión a través del hueso o lo largo de una superficie ósea, expresada en m/s. La velocidad de transmisión es proporcional al módulo de elasticidad inversamente proporcional a la densidad. A menor densidad, menor velocidad de transmisión.
- Atenuación de la amplitud de onda a través del hueso, expresada en dB/MHZ. Cuanto mayor sea la densidad o más compleja la estructura a atravesar mayor será la modificación o atenuación que sufra la onda ultrasónica.

De ambas propiedades y de su combinación, deriva el índice de calidad, que se relaciona mejor con la masa ósea y además disminuye errores de precisión[167]. La precisión de los ultrasonidos es aceptable, pero al tener un estrecho rango de variabilidad biológica tiene una rentabilidad inferior a la densitometría ósea y no puede equipararse a ésta[168].

3.7.4. Tomografía computarizada alta resolución

Actualmente se está usando en investigación para conocer las modificaciones que se producen con los tratamientos farmacológicos y podría hacerse sobre biopsias o in vivo[169].

3.7.5 Radiogrametría ósea

Es la evaluación más simple del grosor cortical y debe realizarse de forma estándar mediante la suma de dos corticales como índice de masa ósea o con la suma de las dos corticales y la anchura total del hueso. Está limitada porque no ofrece información sobre las trabéculas del hueso[170].

3.7.6. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

La matriz orgánica del hueso está formada por colágeno tipo I en un 90% y durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocolágeno que son los que pasan a la sangre[171]. Los marcadores de remodelado óseo miden estos productos que se generan durante la formación o degradación del hueso y se pueden determinar en sangre y orina. Se dividen en marcadores de formación ósea que miden la actividad osteoblástica y en marcadores de resorción ósea que miden la actividad osteoclástica[172, 173].

Marcadores de formación ósea[174]

- Fosfatasa alcalina ósea: Los osteoblastos son ricos en fosfatasa alcalina ósea y es uno de los isoenzimas de la fosfatasa alcalina, junto con la hepática y placentaria. Se determina en suero mediante inmunoensayo con anticuerpos monoclonales. Se eleva en la infancia y adolescencia, en las fracturas óseas, en la enfermedad ósea maligna, en el hiperparatiroidismo primario y secundario y en la enfermedad de Paget ósea.
- Osteocalcina: Es la mayor proteína no colágena del hueso y su concentración en el suero determina la actividad osteoblástica. Su incremento sérico se asocia con la mineralización del hueso, aunque sus concentraciones no siempre van paralelas a las de la fosfatasa alcalina. Si existe una disminución del aclaramiento renal, pueden aumentar sus niveles en sangre, aunque no está influenciada por la dieta. Se considera un marcador sensible y específico de actividad osteoblástica, aunque hay una pequeña parte que puede derivar de la actividad resortiva. Sus niveles están aumentados en el crecimiento, hiperparatiroidismo primario y secundario, hipertiroidismo e insuficiencia renal.
- Propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I: El procolágeno tipo I es precusor del colágeno tipo I, por lo que la cuantificación de éste da una idea de la velocidad de síntesis del colágeno. Es un marcador mucho menos específico de actividad osteoblástica que la osteocalcina y está aumentado en la enfermedad de Paget y en la menopausia.

Marcadores de resorción ósea[175]

- Fosfatasa ácida tartrato resistente: Enzima sintetizada y excretada por los osteoclastos durante la resorción ósea. No es específica y tienen gran inestabilidad.
- Calcio urinario: La determinación de calcio en orina de 24 horas o en orina de 2 horas en relación a la creatinina es una

determinación sencilla y de bajo costo, pero está influenciada por la dieta y por la función renal.

- Hidroxiprolina: Es una enzima que procede de la degradación del colágeno, aunque ésta no es su única fuente. Su excreción en orina se ve alterada por la función hepática, la función renal y por la dieta, por lo que para determinarla el paciente deberá estar al menos 2 días antes de la recogida de orina sin ingerir productos ricos en colágeno. Es un marcador que no tiene sensibilidad ni especificidad para evaluar pequeños cambios en la resorción ósea.
- Sialoproteína ósea: Es una fosfoproteína no colágena abundante en el hueso, que está producida por osteoblastos y algunos osteclastos, pero con poca utilidad práctica.
- Crosslinks de colágeno (piridinolina y deoxipiridolina): Son aminoácidos que estabilizan al colágeno en la matriz extracelular y que se liberan del hueso tras la degradación de los osteoclastos. Se excretan en la orina de forma libre y ligada a proteínas. La piridolina está presente en hueso, cartílago y otros tejidos conectivos y la deoxipiridolina está sólo en el hueso y la dentina. Estos marcadores están elevados en la infancia, menopausia, enfermedad de Paget ósea, hiperparatiroidismo y en la hipercalcemia maligna[176].
- Telopéptidos carboxi y amino terminal de colágeno tipo I: Son péptidos excretados en orina como resultado de la destrucción del colágeno tipo I por los osteoclastos. Las fibras de colágeno tipo I tienen unos lugares concretos de anclaje a los puentes de piridinolina, en las porciones externas no helicoidales de las moléculas telopéptidos NTX y CTX. El NTX tiene más número de piridinolina y gran sensibilidad y valor predictivo positivo, mientras que de las determinaciones de CTX se prefiere medir un octapéptido de la cadena alfa-1 que dependiendo del tipo de isomerización o no de aspártico se denominará β-crosslaps o α-

crosslaps. De todos los comentados son muy sensibles y específicos y útiles las determinaciones de NTX y β-crosslaps.

Una de las desventajas de los marcadores de remodelado óseo es su variabilidad analítica y biológica, ya que pueden influir sobre ellos los estilos de vida, la dieta, los fármacos, el ciclo menstrual, el crecimiento y el envejecimiento[177]. Los marcadores de remodelado óseo no nos proporcionan información sobre la causa de la pérdida de densidad mineral ósea, pero si nos informan acerca de la actividad del hueso en ese momento, por lo que es importante a la hora de solicitarlos tener en cuenta, que debemos pedir al menos un marcador de resorción, seleccionar aquellos de procedencia ósea exclusivamente, tener en cuenta las condiciones que hacen modificar sus valores y considerar a cada paciente en relación a los valores basales individuales[178]. Debemos solicitar los marcadores de remodelado óseo en las siguientes situaciones[179]:

- Diagnóstico de osteoporosis
- Selección de pacientes para la realización de densitometría ósea
- Predicción del riesgo de pérdida ósea
- Predicción de riesgo de fractura
- Monitorización del tratamiento

3.8 - Tratamiento de la osteopenia/osteoporosis

El objetivo principal en el tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas, tratando de mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor y corrigiendo aquellas circunstancias nuevas que aparezcan[180]. Además del tratamiento médico que comentaremos más adelante, es importante hacer hincapié en los estilos de vida de los pacientes, siendo importante cambiar aquellas actitudes o situaciones que perjudican a la densidad mineral ósea. El tabaco ejerce una acción negativa sobre los estrógenos y por tanto es perjudicial para el hueso[181]. Se debe educar a los pacientes en un programa que prevenga caídas y cuando éstas se produzcan,

se debe llevar a cabo una adecuada rehabilitación, ya que esto influye de forma positiva sobre el hueso[182].

3.8.1 Calcio y Vitamina D

Las mujeres posmenopáusicas y los ancianos deben ingerir de 500 a 1000 mg/día de calcio en varias dosis, hasta alcanzar los 1500 mg al día. El calcio, además de tener efectos beneficiosos para el organismo y el esqueleto, mejora el perfil lipídico y puede tener una cierta protección cardiovascular[183]. Se recomienda la ingestión diaria de al menos 800 UI de vitamina D[184]. La vitamina D tiene una importancia fundamental en el correcto funcionamiento del metabolismo óseo y fosfocálcico, pero sin embargo una gran parte de la población presenta niveles inferiores a 20 ng/ml, por lo que el objetivo de la comunidad sanitaria debe ser optimizar los niveles en sangre hasta tenerlo por encima de 30 ng/ml, bien mediante su administración con los alimentos o bien administrarla farmacológicamente. Recordemos que la vitamina D favorece la absorción intestinal de calcio entre otras funciones[185].

3.8.2 Tratamiento hormonal sustitutivo

El déficit de estrógenos es un factor de riesgo para la osteoporosis como vimos anteriormente, por lo que se recomienda desde hace años el tratamiento con estrógenos solos o asociados a gestágenos en mujeres postmenopáusicas para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea[186]. No obstante, recientes estudios han demostrado que el beneficio del tratamiento estrogénico prolongado es menor que el riesgo para la salud de estas mujeres, por ello no se recomienda prolongar más de 3 años el tratamiento tras la menopausia[187].

3.8.3 Moduladores selectivos del receptor estrogénico

La alternativa a los estrógenos son estos fármacos, que tienen efectos similares, pero con acción antagonista sobre las células del endometrio y de la

mama. El raloxifeno es el fármaco más usado y sobre el que más datos se tienen dentro de este grupo, que ha demostrado un menor poder antiresortivo que los estrógenos y que el alendronato, aunque tiene efecto protector sobre el cáncer de mama y disminuye el riesgo cardiovascular[188].

3.8.4 Calcitonina

Es una hormona que inhibe de forma reversible la acción del osteoclasto, aconsejando la administración intranasal de 200 UI/día. Es un fármaco seguro que ha demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral, no así el riesgo de fractura periférica. Está principalmente indicado en pacientes que no puedan recibir alguno de los otros tratamientos frente a la osteoporosis[189].

3.8.5 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son un conjunto de fármacos que inhiben de forma selectiva la acción de los osteoclastos y son potentes fármacos antirresortivos[190]. Tienen como estructura base el anillo de pirofosfato. Las moléculas se unen a su anillo central de carbono determinando su potencia antirresortiva. Pueden presentar nitrógeno en sus moléculas o bien no tener nitrógeno[191]. Existen varios tipos de fármacos que pertenecen a esta familia, el primero usado fue el etiodronato, pero posteriormente se han desarrollado otros con distinta potencia y farmacología como ibandronato, risedronato, zoledronato, alendronato, tiludronato, pamidronato…[192]. Uno de los más usados en el tratamiento de la osteoporosis es el alendronato de sodio, que es un aminobifosfonato desarrollado no hace mucho tiempo que ha demostrado tener un buen efecto antirresortivo y una buena potencia farmacológica. Además ha mostrado un buen perfil de seguridad y una eficacia superior al etiodronato[193]. El risedronato es otro aminobifosfonato con efecto positivo sobre la densitometría de columna lumbar y fémur, al igual que el ibandronato y el zoledronato[194].

3.8.6 Fármacos osteoformadores

El único fármaco con capacidad osteoformadora actualmente disponible es la PTH gracias a su administración intermitente, disponiendo para su administración de 2 productos, la teriparatida y la molécula intacta o PTH 1-84. Se han obtenido buenos resultados, similares o mejores con este tratamiento en relación con el alendronato, mejorando la densitometría ósea y disminuyendo el riesgo de fractura ósea[195].

3.8.7 Fármacos osteoformadores e inhibidores de la resorción ósea

El único fármaco actualmente capaz de realizar esta doble acción es el ranelato de estroncio, que ha demostrado un incremento en la densidad mineral ósea y una reducción general del riesgo de fractura[196].

3.8.8 Tiacidas

Las tiacidas son unos fármacos que inhiben la reabsorción tubular renal distal de calcio, por tanto tienen un efecto hipocalciúrico y de manera indirecta favorecen un balance óseo positivo, por lo que en pacientes con riesgo de osteoporosis, hipertensas y con antecedentes de litiasis renal e hipercalciuria son un fármaco adecuadamente indicado[197].

3.8.9 Otros fármacos usados en la osteoporosis

El flúor ha demostrado que a dosis bajas y en liberación retardada puede prevenir las fracturas vertebrales[198]. Las estatinas habían demostrado una mejoría en la densidad mineral ósea, sin embargo estudios recientes han demostrado que esto no es así[199]. Actualmente se está desarrollando el denosumab, que es un anticuerpo monoclonal capaz de unirse al RANK-L inhibiendo al osteoclasto e incrementando la densidad mineral ósea, reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales[200].

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Actualmente se considera que la litiasis urinaria tiene un origen multifactorial en el que participan factores físico-químicos, desequilibrios endocrinometabólicos y alteraciones antómicas o hidrodinámicas[1]. La litiasis renal cálcica está presente en más de 2/3 de los pacientes con litiasis renal y en un elevado porcentaje de ellos se observan alteraciones metabólicas urinarias, siendo las más frecuentes la hipercalciuria y la hipocitraturia[201]. A pesar de que existen en la literatura un elevado número de trabajos acerca de la evaluación y estudio metabólico-mineral de los pacientes con litiasis renal cálcica[202], consideramos que es necesario en pacientes con actividad litogénica renal cálcica grave, no sólo analizar las alteraciones urinarias presentes, sino estudiar otras posibles patologías que pueden relacionarse con la perpetuidad de la litiasis, como alteraciones del metabolismo fosfocálcico y de remodelación ósea relacionados con pérdida de densidad mineral ósea (osteopenia/osteoporosis). Diversos estudios han analizado la posible relación entre la densidad mineral ósea y la litiasis cálcica[203-205], aunque no está claro que la desmineralización ósea sea la responsable de la hipercalciuria presente en estos pacientes, y no se ha establecido de forma clara la relación causa-efecto entre ambas patologías. En algunos estudios se relaciona el déficit en la ingesta de calcio con la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con litiasis renal cálcica. Además parece ser que conocidos factores de riesgo para litiasis cálcica, como el déficit en la excreción de citrato, se relaciona con mayor pérdida de densidad mineral ósea[206].

Por tanto, nos encontramos en un panorama en el que existen dos patologías muy prevalentes en la población, la litiasis cálcica y la pérdida de densidad mineral ósea, que si bien pueden estar relacionadas, no se ha llegado a demostrar de forma positiva o negativa, relación entre ambas patologías. Es

posible que la relación, no sólo se deba a trastornos dietéticos por déficit en la ingesta de calcio, sino que exista un nexo de unión fisiopatológico en el que

una enfermedad favorezca a la otra y viceversa de forma continuada. Pensamos que con el paso del tiempo en el hueso se produce un balance óseo negativo que puede provocar desmineralización ósea progresiva con el consiguiente aumento de la excreción renal de calcio, provocando hipercalciuria, factor de riesgo más frecuente en la aparición de litiasis cálcica.

Se ha puesto de manifiesto en algunos estudios, que la modificación dietética y el tratamiento médico con fármacos como tiacidas y bifosfonatos, que aumentan la reabsorción tubular de calcio y bloquean la resorción ósea, disminuyen la hipercalciuria y pueden prevenir la pérdida de densidad mineral ósea[207-209], aunque este tratamiento no está estandarizado, ni se conocen con exactitud qué tipo de perfil de paciente es el que más se beneficia. Por tanto, no se conoce bien el efecto de los bifosfonatos como fármacos antiresortivos sobre la actividad litógena renal ni de las tiacidas como diuréticos ahorradores de calcio en la densidad mineral ósea a largo plazo, por lo que es un punto importante y básico a investigar.

No existen en la literatura muchos estudios que combinen un perfil de paciente en el que exista actividad litógena renal cálcica grave o recidivante, hipercalciuria y pérdida de densidad mineral ósea, por lo que no se conoce bien qué tipo de seguimiento y pruebas metabólicas son necesarias realizar en estos pacientes ni qué tipo de tratamiento les beneficia más y mejor.

2.- OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal de este trabajo es analizar los factores de riesgo bioquímicos en la litiasis urinaria y determinantes de actividad litogénica renal grave en pacientes con litiasis renal cálcica idiopática y si existe relación entre la litiasis cálcica recidivante y la pérdida de densidad mineral ósea. Además se pretende analizar los marcadores de remodelación ósea en pacientes con

litiasis renal cálcica y efecto del tratamiento farmacológico en pacientes que presentan ambas patologías: perdida de densidad mineral ósea y litiasis renal cálcica.

3.- OBJETIVOS PRIMARIOS

- Analizar las principales alteraciones metabólicas en pacientes con litiasis urinaria y determinantes de litiasis renal cálcica.

- Estudiar la relación entre actividad litogénica renal cálcica grave y pérdida de densidad mineral ósea en relación a pacientes con actividad litogénica cálcica leve y personas sin litiasis urinaria.

- Analizar y estudiar los marcadores de remodelado óseo y la densidad mineral ósea en pacientes con actividad litogénica renal grave.

- Estudiar y seguir la evolución del tratamiento médico con alendronato sódico e hidroclorotiazida en pacientes con actividad litogénica renal cálcica grave, hipercalciuria y pérdida de densidad mineral ósea

4.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el valor y efecto del citrato urinario como factor de riesgo en la litiasis cálcica y en la pérdida de densidad mineral ósea.

- Estudiar la relación de los marcadores de remodelado óseo con la hipercalciuria.

- Analizar el valor del cociente calcio/creatinina como marcador de remodelado óseo en pacientes con litiasis cálcica.

- Estudiar el efecto del alendronato sódico sólo o en combinación con tiacidas sobre la actividad litógena y la densidad mineral ósea tras 3 años de seguimiento

5.- SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de litiasis urinaria en el área de Granada, Almería y Jaén, en seguimiento y tratamiento en la Unidad de Litiasis del Hospital Universitario San Cecilio de Granada durante el periodo comprendido desde Septiembre de 2002 a Junio de 2011, así como personas sin patología litiásica atendidos en el servicio de Urología del mismo hospital que formaron parte del grupo control y aceptaron participar en el estudio. Fueron atendidos y seguidos en la consulta de litiasis del Hospital Universitario San Cecilio y la Unidad de Litiasis y Endourología del mismo Hospital. El área de influencia de los pacientes y controles estudiados fue Andalucía Oriental.

6.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PROPUESTO

Conocer la relación existente entre litiasis cálcica y pérdida de densidad mineral ósea nos permitirá estudiar de mejor manera y mas focalizada a este tipo de pacientes, pudiendo llevar a cabo un seguimiento más específico y estricto, que nos ayude a detectar la pérdida progresiva de densidad mineral ósea y la aparición de eventos litiásicos recidivantes para poder establecer un tratamiento médico adecuado y eficaz, además de las recomendaciones dietéticas correspondientes. Sabiendo, que la prevalencia e incidencia anual de ambas patologías es muy elevada, este tipo de pacientes pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz y de un seguimiento exhaustivo, que reduzca los costes del tratamiento instrumental de la litiasis y de la asistencia a urgencias y que además prevenga la aparición de fracturas y caídas tan frecuentes en los pacientes con pérdida de densidad mineral ósea

7.- PROBLEMAS ÉTICOS

A todos los individuos del estudio, tanto controles como pacientes con litiasis única o recidivante se les explicó los aspectos más relevantes e importantes del estudio. Se les detalló las pruebas tanto de imagen como analíticas que se iban a realizar y dieron su aprobación a participar en el estudio. La información dada verbalmente quedó plasmada por escrito en el oportuno consentimiento informado. Los pacientes que participaron en el estudio longitudinal de tratamiento con fármacos (alendronato sódico e hidroclorotiazida), fueron informados acerca de efectos beneficiosos y posibles efectos adversos de la medicación, dando su consentimiento para iniciar el tratamiento. Las pruebas de imagen y analítica realizadas no conllevan en principio un riesgo importante para la salud física del paciente, únicamente en relación con la radiación, que en la mayoría de los casos fue mínima sin sobrepasar en ningún caso las directrices del Consejo de Seguridad Nuclear para pacientes. Se preservó en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes, no quedando expuesta en ningún momento fuera de su historial clínico.

Los resultados obtenidos pueden ser de gran utilidad en el presente y en el futuro para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con ambas patologías, litiasis renal cálcica y osteopenia/osteoporosis.

III. PUBLICACIONES

III.PUBLICACIONES

A continuación se exponen los trabajos más relevantes publicados en revistas nacionales e internacionales en relación con esta tesis doctoral

En el primer trabajo titulado ***Estudio de factores físico-quimicos en pacientes con litiasis renal*** (publicado en *Archivos Españoles de Urología*), realizamos un estudio de las alteraciones físico-químicas presentes en pacientes con litiasis respecto a un grupo de pacientes sin litiasis tras realizar estudio metabólico con dieta hipocálcica y posterior sobrecarga oral de calcio con determinación de orina de 24 horas, orina de ayuno y bioquímica sanguínea. Las diferencias más importantes entre el grupo de pacientes y el grupo control las encontramos en la calciuria y citraturia de 24 horas, el cociente calcio/creatinina, el cociente cloro/fosfato y en la RTP. Además hemos observado como en el grupo de pacientes el 17% presenta una alteración metabólica y el 81% más de una, siendo normal el estudio sólo en el 2% de los pacientes.

En el segundo trabajo titulado ***Papel de las tiacidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante*** (publicado en *Actas Urológicas Españolas*) analizamos el efecto de las tiacidas en la profilaxis de pacientes con litiasis cálcica recidivante. Se realiza el estudio con 3 grupos de pacientes, grupo control, grupo con tiacidas y grupo con tiacidas y citrato potásico y observamos que en el grupo control recidivan el 56% de los pacientes frente al 30-32% en cada uno de los otros dos grupos. Gracias al tratamiento con tiacidas del 30 al 40% de los pacientes presentan normalización del estudio metabólico. En conjunto el éxito del tratamiento con tiacidas solas o asociadas al citrato potásico es del 82-84%. La asociación del citrato permite disminuir la presencia de hipocitraturia, efecto secundario al tratamiento con las tiacidas.

En el tercer artículo titulado ***Extracorporeal renal lithotripsy: Evolution of residual lithiasis treated with thiazides*** (publicado en *Urology*) analizamos en dos grupos de pacientes con litiasis residual tras LEOC la eficacia de las tiacidas. Para ello se dividen a los pacientes en dos grupos, uno tratados con

placebo y el otro tratado con tiacidas. En el grupo con placebo, el 76% de los pacientes sigue presentando litiasis residual igual o aumentada, mientras que el grupo con tiacidas, sólo el 40% de los pacientes mantiene la litiasis residual igual o aumentada. Además en el grupo de pacientes tratados con tiacidas se produce un descenso significativo de la calciuria con desaparición de hipercalciuria en un elevado porcentaje de los mismos

En el cuarto trabajo titulado ***Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos*** (publicado en *Archivos Españoles de Urología*), realizamos un estudio piloto inicial para conocer el efecto sobre la actividad litógena de los bifosfonatos sobre un grupo variado de pacientes con diferentes patologías metabólicas que presentan litiasis y pérdida de densidad mineral ósea. Observamos un buen control de la enfermedad litiásica por parte de los bifosfonatos con descenso de la calciuria de ayunas y de 24 horas como datos más relevantes.

En el quinto estudio titulado ***Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis*** (publicado en *BJU International*) estudiamos 135 pacientes divididos en 3 grupos de 45, pacientes sin litiasis, pacientes con litiasis cálcica única y pacientes con litiasis cálcica recidivante. Observamos que en el grupo de pacientes con litiasis cálcica recidivante existen unos mayores niveles de PTH, osteocalcina, β-crosslaps y calciuria con respecto a los otros dos grupos. Además en este grupo de pacientes la pérdida de densidad mineral ósea es mucho mayor que en los otros dos grupos. El marcador β-crosslaps se relaciona de forma lineal y negativa con la pérdida de densidad mineral ósea y el predominio de la resorción ósea sobre la formación ósea se relaciona con un incremento de la calciuria.

En el sexto trabajo titulado ***Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopatic calcium nephrolithiasis*** (publicado en *Urology*) realizamos un estudio con 120 pacientes divididos en 2 grupos, pacientes sin litiasis y pacientes con litiasis recidivante o actividad litogénica grave con el propósito de analizar qué valores sanguíneos y urinarios determinan una mayor actividad litogénica y a partir de qué valor podemos

considerar que un paciente puede tener una actividad litogénica importante. En el grupo de pacientes con litiasis los valores sanguíneos de fosfatasa alcalina, PTH, β-crosslaps, osteocalcina, β-crosslaps/osteocalcina y cloro/fósforo estuvieron más elevados, y en orina existió una mayor excreción de calcio de 24 horas y calcio en ayunas y una menor excreción de citrato.

El séptimo trabajo titulado ***Alendronato e hipercalciuria resortiva*** (publicado en *Medicina Clínica*) se trata de una publicación en formato carta al editor en la que analizamos de forma concisa el efecto del alendronato sódico sobre la hipercalciuria de origen resortivo, observando que tras un año de tratamiento se produce descenso significativo de la calciuria de ayunas y de 24 horas y del marcador de resorción ósea β-crosslaps.

En el octavo trabajo titulado ***Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones?*** (publicado en *Urological Research*) realizamos un estudio con pacientes con litiasis renal cálcica analizando el cociente calcio/creatinina en ayunas, la densidad mineral ósea y el marcador β-crosslaps, observando relación lineal positiva significativa entre el calcio/creatinina en orina en ayunas y el β-crosslaps y relación lineal negativa y significativa entre el mismo cociente en orina y la densidad mineral ósea, por lo que consideramos al cociente calcio/creatinina en ayunas como un marcador de resorción ósea en este tipo de pacientes litiásicos.

En el noveno trabajo titulado ***The importance of citrate and the calcium/citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis*** (aceptado para publicación en *BJU International*), realizamos un estudio sobre los niveles de citrato en orina y el cociente calcio/citrato en pacientes con litiasis cálcica y actividad litogénica grave con respecto a un grupo de pacientes sin litiasis. Observamos que el 32% de los pacientes presentan hipocitraturia, frente al 14% de los controles, la menor excreción de citrato se relaciona con mayor pérdida de densidad mineral y la presencia de un calcio/citrato > 0.25 indica que esos pacientes pueden tener una actividad litogénica elevada.

En el décimo trabajo titulado ***Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis*** (actualmente en revisión en *Bone*) estudiamos 3 grupos de pacientes (sin litiasis, con litiasis y actividad litogénica leve y con litiasis y actividad litogénica grave), observando que los pacientes litiásicos con actividad litogénica grave tienen más pérdida de densidad mineral ósea y entre ellos hay un mayor porcentaje de osteopenia/osteoporosis comparado con grupos sin litiasis y grupo con litiasis y actividad litogénica leve. En estos pacientes además existe una mayor excreción de calcio urinario de ayunas y de 24 horas y menor excreción de citrato en relación a los otros dos grupos. En el análisis multivariante tanto la citraturia como el cociente calcio/creatinina en ayunas son factores independientes asociados a actividad litogénica grave en relación a actividad leve o no litiasis.

En el undécimo trabajo titulado ***Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria and recurring renal calcium lithiasis*** (actualmente en revisión en *Kidney International*) analizamos en dos grupos de pacientes con litiasis cálcica recidivante, hipercalciuria y pérdidad de densidad mineral ósea el efecto clínico en 3 años y analítico en 2 años del tratamiento con alendronato sódico versus alendronato sódico + hidroclorotiacida. Hemos observado que en ambos grupos se produce descenso de calciuria y marcadores de remodelado óseo, junto con mejoría de la densidad mineral ósea y se frena la actividad litógena con importante descenso de las recidivas. No obstante la asociación de ambos fármacos se ha mostrado superior en cuanto al descenso de la calciuria y la mejoría de la densidad mineral ósea.

Arch. Esp. Urol., 59, 6 (583-594), 2006

ESTUDIO DE FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL.

Miguel Arrabal Martín, Antonio Fernández Rodríguez[1], Miguel Ángel Arrabal Polo, Mª José Ruíz García[1] y Armando Zuluaga Gómez.

Servicio de Urología y Departamento de Cirugía Universidad de Granada.
Servicio de Urología y Farmacia[1], Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda. Jaén. España.

Resumen.- *OBJETIVO: La litiasis urinaria tiene un origen multifactorial en el que participan factores físico-químicos y anatómicos. factores físico-químicos de origen renal o prerrenal, consecuencia de agentes exógenos o endógenos que se integran bajo la denominación de enfermedades sistémicas relacionadas con litiasis urinaria. El objetivo del estudio metabólico urinario es conocer y analizar los factores fisico-químicos por los que cada una de estas enfermedades o entidades clínicas participan en la litogénesis.*

MÉTODOS: Realizamos un estudio sobre 320 casos distribuidos en dos grupos: Grupo A: 70 personas sanas, sin antecedentes familiares ni personales de litiasis urinaria. Grupo B: 250 pacientes con antecedentes de litiasis renal, que ha expulsado de forma espontánea, tras litotricia extracorpórea o cirugía. En todos los casos se realiza un estudio metabólico urinario informatizado (EMUSYS)

RESULTADOS: En el grupo control el 24% de los pacientes presentan una alteración metabólica y el 52% mas de una, mientras que en el grupo de pacientes el 17% de los pacientes presentan una alteración metabólica y el 81% más de una. Se observan diferencias significativas en el porcentaje de hiperoxalurias, hipocitraturias e hipercalciurias; en los subtipos de hipercalciuria absortiva tipo III y excretora-resortiva, hipomagnesuria y acidosis tubular las diferencias no son significativas, pero estas alteraciones no se detectan en el grupo control. Además se observan alteraciones frecuentes en el grupo control: hiperuricosuria enterorrenal, 34%; sobresaturación cálcica, 30%; eliminación elevada de cloruro sódico, 14%; hipercalciuria absortiva tipo II, 8%; similares a las del grupo de pacientes; alteraciones relacionadas con la alimentación y diuresis bajas.

CONCLUSIONES.- Las personas sin litiasis presentan alteraciones bioquímicas urinarias relacionadas con los hábitos de vida y alimentación similares a las de los pacientes, lo que concede valor a los factores anatómicos e hidrodinámicos en la litogénesis. Los pacientes con litiasis presentan alteraciones bioquímicas, como sobresaturación cálcica, hipercalciuria absortiva tipo II, hiperoxaluria marginal absortiva, hiperuricosuria enterorrenal, déficit de inhibidores, que pueden controlarse con dietas adecuadas. Las hipercalciurias e hiperoxalurias no dietéticas, alteraciones del pH urinario, hiperuricosuria endógena, pueden ser objeto de diagnóstico y tratamiento.

Correspondencia
Miguel Arrabal Martín
C/ Profesor Agustín Escribano, 3 - 3º B1
18004 Granada. (España)
arrabalm@supercable.es

Trabajo recibido: 3 de enero 2006

Palabras clave: *Hipercalciuria. Hiperoxaluria. Hiperuricosuria. Hipocitraturia. Hipomagnesuria. pH urinario. Litogénesis renal.*

Summary.- *OBJECTIVES: Urinary lithiasis has a multifactorial origin with participation of physical, chemical and anatomical factors. Physical-chemical factors of renal-prerenal origin are the consequence of exogenous or endogenous agents, which are integrated under the name of systemic diseases associated with urinary lithiasis. The objective of the urinary metabolic study is to know and to analyze the physical-chemical factors by which each of these diseases or clinical entities participate in the lithogenesis.*

METHODS: We performed a study on 320 cases distributed in two groups: Group A: 70 healthy subjects without past medical history or family history of urinary lithiasis. Group B: 250 patients with history of renal lithiasis who had passed calculi spontaneously, after extracorporeal shock wave lithotripsy or surgery. Computerized urinary metabolic study (EMUSYS) was performed in all cases.

RESULTS: 24% of the patients in the control group presented one metabolic abnormality and 52% more than one; in group B, 17% of the patients presented one metabolic abnormality and 81% more than one. There were statistically significant differences in the percentage of hyperoxaluria, hipocitraturias and hyperalciurias. There were no differences in the subtypes of type III absorptive and excretory-resorptive hyperalciuria, hipomagnesiuria, and tubular acidosis, but these abnormalities were not detected in the control group. Moreover, some abnormalities were frequently observed in the control group, similarly to the patients group: enterorenal hyperuricosuria 34%, calcium supersaturation 13%, elevated excretion of sodium chloride 14%, type II absorptive hyperalciuria 8%, alimentary abnormalities, and low diuresis.

CONCLUSIONS: People without lithiasis present biochemical urinary abnormalities in relation with life and alimentary habits similar to those found in patients, what concedes a role to the anatomical and hydrodynamical factors in lithogenesis. Patients with lithiasis present biochemical abnormalities such as calcium supersaturation, type II absorptive hyperalciuria, marginal absorptive hyperuricosuria, enterorenal hyperuricosuria, deficit of inhibitors, which may be controlled with adequate diet. Non dietetic hyperalciurias and hyperoxalurias, abnormalities of the urinary pH, and endogenous hyperuricosuria may be subject of diagnosis and treatment.

Keywords: *Hyperalciuria. Hyperoxaluria. Hyperuricosuria. Hypocitraturia. Hypomagnesiuria. Urinary pH. Renal Lithogenesis.*

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es un proceso patológico muy frecuente, con una incidencia media del 0.5-1% y prevalencia anual del 4-5% de la población mundial, con algunas diferencias raciales y geográficas. Al cálculo renal se le debe considerar como el producto final de un enfermedad subyacente, que denominamos " diátesis litiásica". La formación del cristal y su crecimiento en la orina es un proceso complejo influido por numerosos factores, en la que el fenómeno central corresponde al proceso de sobresaturación/cristalización, influido por la ausencia de inhibidores de la precipitación cristalina, fenómenos de epitaxia e inducción y factores anatómicos (1).

Podemos clasificar los cálculos del aparato urinario en grupos de: a) litiasis cálcica de oxalato y fosfatos cálcicos; b) cálculos de ácido úrico y derivados; c) litiasis infecciosa de fosfato amónico magnésico, fosfatos básicos, urato amónico etc.; d) litiasis de cistina y aminoácidos; y e) grupo de litiasis menos frecuentes y raras, de origen farmacológico y compuestos orgánicos. Con frecuencia los cálculos urinarios se asocian a trastornos metabólicos que favorecen la sobresaturación de sales litógenas y la precipitación de las mismas (2).

La litiasis cálcica, es la más frecuente, se detecta en el 70-75% de los casos, y su formación está relacionada con la presencia de hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria, alteraciones pH del urinario, solas o asociadas (1).

El concepto clásico de hipercalciuria de 24 horas no es suficiente para detectar hipercalciurias mínimas transitorias que pueden ser origen de una nucleación; y por otro lado, el parámetro de calciuria por kilo de peso y día, no es indicativo de sobresaturación urinaria. Bordier y cols. (3), fijaron el límite de excreción urinaria de calcio en más de 250 mg/día en las mujeres y más de 300 mg/día en los varones, con una ingesta de calcio de 400 mg/día. Puede ser más relevante en la génesis de un cálculo, la sobresaturación permanente o intermitente de calcio en la orina que la hipercalciuria global. Se considera que concentraciones de calcio urinario mayores de 150 mg/litro producen la formación de cristales (4). Se debe realizar la doble evaluación de saturación urinaria pre y post-sobrecarga oral cálcica. Las hipercalciurias se clasifican en absortivas, excretoras y resortivas (5), son frecuentes las formas mixtas (6).

La cantidad de oxalato presente en la orina, en cualquier momento, es diez veces más importante en la nucleación del oxalato cálcico que la cantidad

de calcio, fosfato o ácido úrico (7). La mayoría del oxalato que es excretado por vía urinaria procede de la síntesis endógena a partir del ácido ascórbico y del ácido glioxílico, y sólo un 10-15% procede de la dieta (8).

La acidosis tubular renal, enfermedades que cursan con diarrea crónica y/o hiperoxaluria entérica, hipokaliemia, dietas hiperproteicas, etc., son causas de acidosis. En la acidosis aumenta la reabsorción tubular de citrato, disminuye su síntesis y se reduce el nivel de citrato urinario (9).

El 26% de los enfermos con litiasis cálcica presentan hiperuricosuria y el 27% de las hipercalciurias se asocian a hiperuricosuria (10). Los pacientes con cálculos de ácido úrico, generalmente presentan: volumen urinario bajo, hiperuricosuria y pH ácido. La hiperuricosuria depende de tres factores: hiperabsorción intestinal por alimentación rica en purinas, producción anormal endógena congénita o adquirida (gota primaria o secundaria), y excreción renal elevada por excesivo aporte, tubulopatías o administración de fármacos uricosúricos.

La infección urinaria se incluye entre las complicaciones de la litiasis, y como elemento etiológico de la enfermedad litiásica (11). La litiasis séptica o infecciosa por norma, corresponde a fosfato amónico magnésico (struvita) asociada a fosfatos cálcicos básicos no estequiométricos (carbonato apatito), carbonato cálcico, urato amónico. Se necesita un alto nivel de amonio en la orina para que ésta esté sobresaturada para la formación de struvita (12). Las investigaciones sobre el papel de las nanobacterias en la litogénesis, pueden aportar nuevos datos sobre el origen de los cálculos urinarios (13).

Actualmente se considera que la litiasis urinaria tiene un origen multifactorial en el que participan factores físico-químicos y anatómicos. Las alteraciones bioquímicas de la orina pueden ser de origen renal o prerrenal como consecuencia de agentes exógenos (hábitos, alimentación, fármacos, bacterias, virus…) o endógenos (endocrinos, metabólicos, inmunológicos, tubulopatías…), que pueden integrarse bajo la denominación de enfermedades sistémicas relacionadas con la litiasis urinaria: a) Enfermedades endocrinas y metabólicas. b) Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. c) Enfermedades del aparato digestivo. d) Enfermedades inmunológicas y tubulopatías. e) Dietas, intoxicaciones y fármacos litógenos. f) Alteraciones del metabolismo de las purinas. A pesar de esta amplia relación de entidades con potencial litógeno, en más del 50% de los casos tenemos que continuar asumiendo el origen idiopático de los cálculos del aparato urinario o relacionarlos con fenómenos físico-químicos y anatómicos locales (14).

El objetivo del estudio metabólico urinario es conocer y analizar los factores fisico-químicos por los que cada una de estas enfermedades o entidades clínicas participan en la génesis de la litiasis urinaria que nos permitan recomendar pautas de intervención útiles para la patología sistémica y renal o local.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio sobre 320 casos distribuidos en dos grupos:

Grupo A: 70 personas sanas, sin antecedentes familiares ni personales de litiasis urinaria.

TABLA I. DATOS CALCULADOS Y ANALIZADOS POR EL PROGRAMA EMUSYS.

• Eliminación en orina de 24 horas: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfatos, ácido úrico, magnesio, oxalato, citrato.
• Aclaramiento en orina de 24 horas: creatinina, ácido úrico.
• Aclaramiento en orina de 4 horas: creatinina
• Reabsorción tubular de: fosfatos.
• Índices: Orina de 24 horas: oxalato/creatinina, Ca/Kg peso Orina de las 9 horas: pH, calcio/creatinina Orina de 4 horas: calcio/creatinina Orina de las 13 horas: pH Sangre: Cociente Cloro/fósforo

Grupo B: 250 pacientes con antecedentes de litiasis renal, que ha expulsado de forma espontánea, tras litotricia extracorpórea o cirugía.

En todos los casos se realiza un estudio metabólico urinario (al menos 30 días después de una fase aguda o tratamiento instrumental).

Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 65 años. Ausencia de litiasis en el momento del estudio (Rx. simple y ecografía renal).

Criterios de exclusión: Embarazo y lactancia, pacientes en tratamiento con fármacos litogénicos o con interferencia en la función renal.

ESTUDIO METABÓLICO URINARIO: El estudio metabólico urinario se realiza en régimen ambulatorio, se inicia con una dieta hipocálcica de 400 mg de calcio/24 horas, durante tres días. Al cuarto día el paciente recoge, de forma ambulatoria, orina de 24 horas. Al quinto día, el paciente acude al hospital a las 9 horas y se le analiza:

- La muestra de orina recogida en las últimas 24 horas, de 8 horas a 8 horas.
- Dos muestras de orina fresca recién emitida, (a las 9 horas post-ayuno nocturno) una para análisis químico-microscópico y otra para análisis bacteriológico.
- Una muestra de sangre venosa.

A continuación se realiza una sobrecarga oral con un gramo de calcio y se recoge la orina durante 4 horas (de 9 a 13 horas) y otra muestra de orina fresca a las 13 horas.

En la muestra de sangre venosa se determinan: Glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro.

En la primera muestra de orina recién emitida (Post-ayuno nocturno) se determinan pH, densidad, sedimento, creatinina, calcio, reacción de Brand.

En la segunda muestra de orina recién emitida se realizan cultivo y antibiograma.

En la muestra de orina de 24 horas se determinan: diuresis, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, ácido oxálico, citrato.

En la muestra de orina de 4 horas tras la sobrecarga oral cálcica, se determinan: diuresis, calcio, creatinina.

En la muestra de orina emitida a las 13 horas, se determinan: pH, densidad.

Los resultados analíticos se recogen en un programa informatizado (EMUSYS) que realiza el cálculo y análisis de los datos que se recogen en la Tabla I y ofrece las siguientes ayudas diagnosticas:

TABLA II. PARÁMETROS SÉRICOS DE CONTROLES Y PACIENTES.

PARÁMETRO	CONTROLES	PACIENTES	t STUDENT
Glucosa, mg/dl	92.8	93.9	P = N.S.
Creatinina, mg/dl	0.965	0.960	P = N.S.
Ácido Úrico, mg/dl	4.9	5.2	P = 0.07
Calcio, mg/dl	9.3	9.4	P = N.S.
Fósforo, mg/dl	3.4	2.9	P <0.001
Magnesio, mg/dl	1.9	2	P <0.001
Sodio, mEq/l	138	139	P = N.S.
Potasio, mEq/l	4.3	4.3	P = N.S.
Cloro, mEq/l	104.5	106	P <0.005
Proteínas, gr/dl	7.15	7.35	P <0.05

1/ Sobresaturación cálcica: Concentración de calcio en orina de 24 h > 15 mg/dl.

2/ Hipercalciuria: Eliminación de calcio en orina de 24 horas > 260 mg y/o eliminación de calcio/Kg de peso > 4 mg.

2.1/ Hipercalciuria absortiva: Calcio plasmático normal, cociente calcio/creatinina en orina de las 9 horas post-ayuno < de 0.11 y tras sobrecarga oral de calcio > de 0.22. Se distinguen a su vez tres tipos de hipercalciurias absortivas:

a) Hipercalciuria absortiva tipo I: Cumple las dos condiciones anteriores (hipercalciurias e hipercalciurias absortivas) y reabsorción tubular de fosfatos (RTP) normal.

b) Hipercalciuria absortiva tipo II: Cumple las condiciones de la hipercalciuria absortiva tipo I, salvo que la calciuria de 24 horas es < de 260 mg. Se trata de una hipercalciuria transitoria, que se manifiesta sólo tras sobrecarga oral cálcica.

c) Hipercalciuria absortiva tipo III: Cumple las condiciones de la hipercalciuria absortiva tipo I salvo que la RTP esta disminuida.

2.2/ Hipercalciuria excretora: Hipercalciuria con cociente calcio/creatinina en orina de 9 horas post-ayuno > 0.11 y RTP normal, normo o hipocalcemia.

2.3/ Hipercalciuria resortiva: Normo o hipercalcemia con un cociente calcio/creatinina en orina de 9 horas post-ayuno > 0.11 y RTP disminuida.

3/ Hiperoxaluria: Oxalurias superiores a 40 mg en orina de 24 horas.

3.1/ Hiperoxaluria absortiva: Hiperoxaluria asociada a diarrea crónica o < de 60 mg/24 horas.

3.2/ Hiperoxaluria endógena: eliminación de oxalato en orina de 24 horas mayor de 60 mg sin diarrea crónica.

4/ Hiperuricosuria: Presencia de ácido úrico en orina de 24 horas >750 mg.

4.1/ Hiperuricosuria enterorrenal: Hiperuricosuria con normo o hipouricemia.

4.2/ Hiperuricosuria endógena: La hiperuricosuria se asocia a hiperuricemia.

5/ Oliguria ácida: pH en orina de las 9 horas y/o de las 13 horas < 5.5 y diuresis <1000cc.

6/ Acidosis tubular renal (ATR): pH en orina de las 9 horas y de las 13 horas > 6 en ausencia de infección urinaria y asociado a hipercalciuria o hipocitraturia.

7/ Cistinuria: Reacción de Brand positiva.

TABLA III. PARÁMETROS URINARIOS DE CONTROLES Y PACIENTES.

PARÁMETRO	CONTROLES	PACIENTES	t STUDENT
Diuresis, cc/24 h	1485	1840	P <0.05
Creatinina, mg/dl	115	90	P <0.001
Urato, mg/dl	48	42	P = N.S.
Calcio, mg/dl	13.4	14.1	P = N.S.
Fosfato, mg/dl	62.6	55	P <0.05
Magnesio, mg/dl	5.8	5.2	P <0.05
Sodio, mEq/l	127	121	P = N.S.
Potasio, mEq/l	49	38	P <0.001
Cloro, mEq/l	128	125	P = N.S.
Oxalato, mg/dl	1.82	2.25	P <0.005
Citrato, mg/dl	49	31	P <0.001
pH orina	5.63	5.59	P = N.S.

8/ Hipocitraturia: Eliminación de citrato en orina de 24 horas < 320 mg.

9/ Hipomagnesuria: Eliminación de magnesio < 35 mg en orina de 24 horas.

10/ Litiasis infecciosa: pH en orina fresca > 7.0 y/o piuria y/o urocultivo positivo.

Realizamos análisis estadístico de los resultados aplicando los test de la t de student y chi-cuadrado.

RESULTADOS

En la Tabla II se recogen los resultados de las determinaciones séricas en ambos grupos, el análisis estadístico refleja diferencias significativas entre los valores de fósforo, magnesio, cloro y proteínas totales.

En la Tabla III se recogen los resultados de las determinaciones realizadas en orina, observamos como la diuresis es más elevada en el grupo de pacientes litiásicos en relación con el grupo control. El efecto de la dilución puede enmascarar las diferencias en las concentraciones de solutos, a pesar de ello, la concentración de oxalato es notablemente superior en el grupo de pacientes.

En la Tabla IV se recogen los resultados de los indicadores calculados en ambos grupos y el análisis estadístico, observamos diferencias significativas en el cociente calcio/creatinina en orina, en la RTP, en la oxaluria de 24 horas, en la citraturia de 24 horas y en el cociente cloro/fosfato en sangre. La eliminación de sodio, cloro, calcio y ácido úrico es más elevada en el grupo de pacientes frente al grupo control.

Hemos comparado las proporciones de resultados anormales entre el grupo de pacientes y grupo control mediante el test de la chi-cuadrado, observamos en la tabla V como en el grupo de pacientes la proporción de hipofosfatemias e hipercloremias es más elevada. Además observamos en la Tabla VI como en el grupo de pacientes el porcentaje de casos con el cociente cloro/fosfato en sangre elevado, RTP baja, hiperoxaluria, cociente oxalato/creatinina elevado, hipercalciuria e hipocitraturia es superior al del grupo control.

TABLA IV. RESULTADOS DE INDICADORES EN CONTROLES Y PACIENTES.

PARÁMETRO	CONTROLES	PACIENTES	t STUDENT
Aclaramiento Cr	113 ml/mi	105 ml/mi	P <0.05
Sodio orina/24 h	178 mEq	203 mEq	P <0.05
Potasio orina/24 h	68 mEq	63 mEq	P = N.S.
Cloro orina/24 h	180 mEq	209 mEq	P <0.05
Calcio orina/24 h	183 mg	231 mg	P <0.05
Ca/creatinina orina 9 h	0.085	0.13	P <0.001
Fosfato orina/24 h	855 mg	880 mg	P = N.S.
R.T.P.	84%	79%	P <0.001
Urato orina/24 h	663 mg	735 mg	P <0.05
Aclaramiento Ur	9.8 ml/mi	10.3 ml/mi	P = NS..
Citrato orina/24 h	697 mg	490 mg	P <0.001
Magnesio orina/24 h	84 mg	85 mg	P = N.S.
Oxalato orina/24 h	25 mg	37 mg	P <0.001
Oxalato/creatinina/24h	0.017	0.027	P<0.001
Cloro/fosfato sangre	31.3	37	P <0.001

El programa EMUSYS a partir de los resultados séricos y urinarios e indicadores calculados, nos ofrece una o varias ayudas diagnósticas, observamos como en el grupo control el 24% de los estudios son normales, el 24% de los pacientes presentan una alteración metabólica y el 52% mas de una, mientras que en el grupo de pacientes el 2% de los estudios son normales, el 17% de los pacientes presentan una alteración metabólica y el 81% más de una. En la Tabla VII se recogen los resultados de las ayudas diagnósticas en pacientes y controles, se observan diferencias significativas en el porcentaje de hiperoxalurias, hipocitraturias e hipercalciurias; en los subtipos de hipercalciuria absortiva tipo III, excretora y resortiva las diferencias no son significativas, sin embargo estas alteraciones no se han detectado en el grupo control. Además se observan alteraciones frecuentes en el grupo control: hiperuricosuria enterorrenal, 34%; sobresaturación cálcica, 30%; eliminación elevada de cloruro sódico, 14%; hipercalciuria absortiva tipo II, 8%; similares a las del grupo de pacientes; alteraciones relacionadas con la alimentación y diuresis bajas, que generalmente no representan patología orgánica, sin embargo nos orientan sobre hábitos dietéticos inadecuados que el paciente debe corregir. La hipomagnesuria y ATR sólo se detectan en el grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

La litiasis urinaria tiene una incidencia elevada en los países desarrollados con tendencia a aumentar a lo largo del tiempo (15), del 5 al 10% de la población formará un cálculo a lo largo de su vida y aproximadamente el 50% de los casos tendrán otro episodio en cinco años, podemos controlar las recidivas con una asistencia sanitaria adecuada (16).

Una evaluación clínica y metabólica básica tras el primer episodio de litiasis nos permite controlar los hábitos de vida, alimentación o consumo de fármacos litógenos (17) y en algunos casos realizar el diagnóstico precoz de enfermedades graves (endocrinas, leucemia-linfomas, acidosis, gota, mieloma múltiple...). En estos casos o en pacientes con litiasis recurrente debemos realizar estudios complementarios, instaurar tratamiento médico-quirúrgico o profilaxis farmacológica de las recidivas (18).

No es fácil establecer un protocolo de estudio básico de la enfermedad litiásica, dado su origen multifactorial, que puede responder a factores anatómicos, genéticos, hábitos alimenticios, abuso de medicamentos, alteraciones de la absorción intestinal de la función renal, o endocrino-metabólicas, etc. Nosotros realizamos el estudio basal en régimen ambulatorio respetando la alimentación habitual controlamos los excesos de calcio y fósforo suprimiendo los productos lácteos durante 4 días y para detectar la hipercalciuria absortiva tipo II se realiza un test de sobrecarga oral cálcica que además facilita el reconocimiento de los subtipos de hipercalciuria (19). Debemos tener en cuenta que la dieta restrictiva en calcio puede dar lugar a hiperoxalurias marginales (oxaluria de 24 horas <45 mg) por aumento de la absorción de oxalato como se ha detectado en el 8% de los casos del grupo control y 12% del grupo de pacientes.

TABLA V. FRECUENCIAS DE VALORES PATOLÓGICOS EN CONTROLES Y PACIENTES.

PARÁMETRO	Valor referente	% Controles	% Pacientes	Chi-Cuadrado
Creatinina	>1.1 mg/dl	16	17	P – N.S.
Ácido Úrico	>7 mg/dl	4	9	P - N.S.
Calcio	>10.5 mg/dl	0	4	P- N.S.
Fósforo	<2.5 mg/dl	4	23	P >0.001
Magnesio	>2.5 mg/dl	0	0.5	P- N.S.
Sodio	>145 mEq/l	2	4.5	P- N.S.
Potasio	>4.5 mEq/l	18	20	P- N.S.
Cloro	>108 mEq/l	8	19	P <0.05
Proteínas totales	>8.5 gr/dl	0	0.5	P- N.S.

Al analizar los resultados de las determinaciones séricas se observa una diferencia significativa en la hipofosfatemia del grupo de pacientes frente a los controles, resultados que coinciden con los observados por otros autores en pacientes con hipercalciuria (20), posiblemente relacionada con una menor RTP primaria o secundaria que puede modificar el metabolismo fosfocálcico (21), recomendamos investigar un posible hiperparatiroidismo incipiente normocalcémico o fuga tubular de fosfatos si detectamos fosfatemia < 3 mg/dl o cociente cloro/fosfato > 37.

En los resultados de las determinaciones urinarias se observa una diuresis más elevada en el grupo de pacientes, diferencias que pueden explicarse por el "stone clinic effect", es decir, por el efecto positivo que tiene entre los pacientes litiásicos, el conocimiento de la enfermedad y su prevención con la mayor ingesta de líquidos (22). Este aumento de la diuresis hace que no se observen diferencias en las concentraciones de calcio y urato entre ambos grupos, sin embargo a pesar de la dilución las concentraciones de oxalato son superiores en los pacientes, lo que resalta la importancia de este factor en la litógenesis. El efecto de dilución al aumentar la diuresis afecta también a los factores inhibidores y así la concentración de citrato es significativamente inferior en los pacientes, lo que puede justificar el mayor riesgo de precipitación en los pacientes que en los controles, por tanto la recomendación de aumentar la ingesta de líquidos debe complementarse con aporte oral de citratos (23).

A pesar de realizar el estudio con restricción de calcio, la calciuria de 24 horas y el cociente calcio/creatinina de las 9 horas en el grupo de pacientes tienen valores superiores a los del grupo control de forma significativa, posiblemente en algunos casos en relación con el consumo de proteínas (24), azucares refinados (25) o mayor eliminación de cloruro sódico como se detecta en este estudio. La RTP también es mas baja en el grupo de pacientes.

En relación con la oxaluria se detectan diferencias significativas entre ambos grupos en la oxaluria de 24 horas y en el cociente oxalato/creatinina, lo que concuerda con el importante papel atribuido al oxalato en la formación de la litiasis oxalocálcica (26), no debemos olvidar que una dieta normocálcica puede corregir el componente absortivo de las hiperoxalurias marginales (27).

Existen diferencias muy significativas en la citraturia de 24 horas, el 80% de los controles presentan citraturias superiores a 500 mg/24 horas y el 60% de los pacientes citraturias inferiores a este valor discriminante. Desde los estudios de Shorr en 1942 numerosos estudios confirman el papel de la hipocitraturia en la litiasis recurrente y el efecto de la profilaxis con citratos (23). Algunos autores atribuyen al magnesio un efecto inhibidor en la precipitación del oxalato cálcico (28), en este estudio no se observan diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo ningún caso del grupo control presenta hipomagnesuria.

Aunque existe una clara tendencia a la hiperuricosuria en el grupo de pacientes, la significación estadística en relación con el grupo control es baja. Estos resultados no están en contradicción con

TABLA VI. FRECUENCIAS VALORES PATOLÓGICOS DE INDICADORES EN CONTROLES Y PACIENTES.

PARÁMETRO	Valor referente	% Controles	% Pacientes	Chi-Cuadrado
Calciuria 24 h	>260 mg	10	33	P >0.001
Calcio/Creatinina	>0.11	0	7	P >0.05
RTP	<75%	6	25	P <0.001
Uricosuria 24 h	>750 mg	36	31	P- N.S.
Magnesuria 24 h	<35 mg	0	3	P- N.S.
Oxaluria 24 h	>40 mg	8	36	P <0.001
Oxalato/Creatinina	>0.04	0	12.5	P <0.05
Citraturia 24 h	<320 mg	8	26	P <0.001
Cloro/Fósforo	>40	6	29	P <0.001

la evidencia de que las dietas ricas en purinas predisponen a la formación de cálculos de ácido úrico (29) ni con el discutido papel del ácido úrico en la nucleación heterogénea del oxalato cálcico (10).

En general en el grupo de pacientes en todos los casos se detectan una o varias alteraciones bioquímicas y solo el 24% de los controles presentan un estudio normal. Estas ayudas diagnósticas deben ser valoradas junto con los datos clínicos y características de los cálculos, algunas solo pretenden darnos una orientación sobre excesos dietéticos (30), como es la eliminación elevada de cloruro sódico que refleja una dieta hipercalórica o poco equilibrada, la hiperuricosuria enterorrenal, presente en un elevado número de controles (31), igual ocurre con la sobresaturación cálcica, que refleja una hipercalciuria relativa intermitente generalmente relacionada con diuresis bajas < 1500 cc/24 h, en conjunto estas ayudas diagnósticas se expresan en el 78% de los controles y 89% de los pacientes. Si eliminamos las alteraciones bioquímicas relacionadas con hábitos dietéticos, en el 84% de los casos del grupo control los estudios metabólicos serían normales frente al 26% del grupo de pacientes.

La alteración metabólica más frecuente en el grupo de pacientes es la hipercalciuria, 52% de los casos, resultados similares a los de otros autores (32), predominan las de origen absortivo (16), relacionada con hipervitaminosis D (hiperdosificación, hipersensibilidad o exposición prolongada a rayos ultravioleta), sarcoidosis de Besnier-Boeck-Schauman, hipotiroidismo, síndrome de Fanconi, enfermedades óseas (33), etc. Cuando no es posible subclasificar la hipercalciuria o ésta se asocia a RTP baja se debe completar el estudio determinando PTH, Vitamina D y fosfatasa alcalina en plasma, el test de las tiacidas

TABLA VII. RESULTADOS DE AYUDAS DIAGNÓSTICAS EN CONTROLES Y PACIENTES.

DIAGNÓSTICO	% Controles	% Pacientes	Chi-Cuadrado
Hipercalciuria (HC)	18	52	P < 0.001
HC no filiada	8	8	P = N.S.
HC Absortiva	10	36	P < 0.01
" Tipo I	2	12	P < 0.05
" Tipo II	8	19	P < 0.05
" Tipo III	0	5	P = 0.08
HC Excretora	0	5	P = 0.08
HC Resortiva	0	3	P = N.S.
Hiperoxal Endógena	0	9	P = 0.01
Hiperoxal Absortiva	10	27	P < 0.01
Hiperuric Endógena	2	3.1	P = N.S.
Hipuric Entero-renal	34	27	P = N.S.
Sobresat Cálcica	30	38	P = N.S.
Elimin elevada ClNa	14	24	P = 0.07
Oliguria Ácida	0	2	P = N.S.
Hipocitraturia	8	26	P <0.05
Hipomagnesuria	0	3	P = N.S.
ATR	0	3.5	P = N.S.
Litiasis infectiva	4	6	P = N.S.
Sin Alteración	24	2	P <0.001

nos permite diferenciar entre hipercalciuria renal e hiperparatiroidismo normocalcémico (34). En otros casos la hipercalciuria puede estar relacionada con hipoparatiroidismo, exceso de glucocorticoides, administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos no tiacídicos, enfermedad de Wilson, acidosis metabólica, displasias tubulares, acidosis tubular renal, sobrecarga de carbohidratos (35,36).

El 36% de los pacientes presentan hiperoxaluria, diferencia claramente significativa con el grupo control, no obstante el 12% de los casos corresponden a hiperoxalurias marginales, Hallson y Rose atribuyen a la oxaluria un importante papel en la litogénesis (37). La hiperoxaluria endógena debe ser confirmada investigando el correspondiente defecto enzimático, determinar ácido glioxólico y L-glicerido en orina (38). En la hiperoxaluria absortiva debemos distinguir entre su origen dietético: debida a un excesivo aporte de oxalato (39) o dietas hipocálcicas (16), que cursará con hiperoxaluria moderada (entre 40 y 60 mg/24 h) y por supuesto la restricción de oxalatos en la dieta normalizará la oxaluria; y el origen entérico: debida o asociada a patología intestinal (enfermedad inflamatoria, resección intestinal pancreatitis crónica, hepatopatías), que presenta generalmente niveles de oxaluria superiores a 60 mg, sin conseguir su normalización a través de la restricción dietética, persistiendo cifras superiores a 40 mg/24 h.

La hiperuricosuria se detecta en el 30% de los pacientes, frecuencia similar a la referida por otros autores en pacientes con litiasis cálcica (40), sin embargo en el grupo control se detecta en el 36% de los casos, por lo que se debe considerar como un factor litogénico complementario y relacionado con hiperabsorción intestinal y excreción renal elevada, en otros casos esta relacionada con la gota o tubulopatías (16,41). Un aclaramiento alto de ácido úrico junto a hipouricemia permite sospechar el origen renal de la hiperuricosuria. Al contrario, un aclaramiento y uricemia normales pueden indicar un origen entérico. En la precipitación de los cálculos de ácido úrico es fundamental el pH ácido mantenido (42), en ningún caso del grupo control se ha detectado oliguria ácida.

Según algunos autores la hipomanegsuria facilita la litogénesis cálcica (28), en este estudio se presenta en el 3% de los pacientes y en ningún caso del grupo control.

En la acidosis tubular renal tipo I hereditaria o relacionada con mieloma múltiple, hipergammaglobulinemias, hepatitis crónica, cirrosis, lupus eritematoso, enfermedad de Sjögren, espongiosis renal, glucogenosis tipo I, etc, se producen las alteraciones ideales para la precipitación del fosfato cálcico (43), se presenta en el 3.5% de los pacientes y en ningún caso del grupo control, su diagnóstico debe ser confirmado con análisis de pH y PCO_2 en sangre y orina, el gradiente positivo de la PCO_2 en orina debe ser < 20 en relación con la PCO_2 plasmática y pH urinario > 6, en la ATR completa existe acidosis metabólica (33).

El conocimiento de estos factores nos permite identificar los casos con mayor riesgo de recidiva, los pacientes con niveles de calcio en orina elevados y/o pH urinario con tendencia alcalina constituyen un grupo de alto riesgo de recurrencia, otros autores encuentran niveles de citraturia más bajos en pacientes con litiasis recurrente frente a pacientes con litiasis única (44). En general, según Lancina y cols, las alteraciones bioquímicas detectadas en pacientes con litiasis recidivante no difieren de forma significativa con las detectadas en el primer episodio litiásico, sin embargo la edad de comienzo de la enfermedad litiásica fue significativamente inferior en los pacientes con varios episodios litiásicos en relación a los pacientes con litiasis monoepisódica (45).

CONCLUSIONES

Como hemos podido observar algunas personas sin litiasis presentan alteraciones bioquímicas urinarias similares a las de los pacientes, especialmente las relacionadas con los hábitos de vida y alimentación, lo que concede valor a los factores anatómicos e hidrodinámicos en la litogénesis, como ocurre en la litiasis recurrente unilateral. En los pacientes con litiasis se detectan alteraciones bioquímicas, como sobresaturación cálcica, hipercalciuria absortiva tipo II, hiperoxaluria marginal absortiva, hiperuricosuria enterorrenal, déficit de inhibidores (hipocitraturia, hipomagnesuria), que pueden controlarse con dietas adecuadas. Las hipercalciurias e hiperoxalurias no dietéticas, alteraciones del pH urinario, hiperuricosuria endógena, pueden ser objeto de diagnóstico y tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

*1. ARRABAL MARTÍN, M.; LANCINA MARTÍN, J.A.: "Patogenia: Estudio metabólico y bacteriológico". En Arrabal Martín M., Lancina Martín J.A., García Pérez M. Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria. Pag. 26-44 ENE Ed. Madrid, 1990.

*2. GRASES FREIXEDAS, F.; CONTE VISÚS, A.; COSTA-BAUZA, A. y cols.: "Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria". Arch. Esp. Urol., 54: 861, 2001.

3. BORDIER, P.; RYCKEWART, A. ; GUERIS, J. y cols.: "On the pathogenesis of so called idiopathic hypercalciuria". Am. J. Med., 63: 398, 1977.

4. PAK, C.Y.C.; CHU, S.: "A simple technique for the determination of urinary state of saturation with respect to brushite". Invest. Urol., 11: 211, 1973.

5. BROADUS, A.E.; INSOGNA, K.L.; LANG, R. y cols.: "Evidence for disordered control of 1, 25(OH)2D production in absorptive hypercalciuria". New Engl. J. Med., 311: 73, 1984.

6. COE, F.L.; DAVALCH, A.G.: "Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis". N. Engl. J. Med., 291: 1344, 1974.

*7. ROBERTSON, W.G.; PEACOK, M.: "Review of risk factors in calcium oxalate urolithiasis". World J. Urol., 1: 114, 1983.

8. WATTS, R.W.; VEALL, N.; PURKISS, P. y cols.: "The effect of pyridoxine on oxalate dynamics in three cases of primary hyperoxaluria (with glycollic aciduria)". Clin. Sci., 69: 87, 1985.

9. HAMMAR, M.L.; BERG, G.E.; LARSSON, L. y cols.: "Endocrine changes and urinary citrate excretion". Scand. J. Urol. Nephrol., 21: 51, 1987.

10. SORENSEN, C.M.; CHANDHOKE, P.S.: "Hyperuricosuric calcium nephrolithiasis". Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 31:915, 2002.

11. NICKEL, J.; EMTAGE, J.; COSTETON, J.W.: "Ultrastructural microbial ecology of infection induced urinary stones". J. Urol., 133: 622, 1985.

*12. GRIFFITH, D.P.; MUSHER, D.P.; MUSHER, D.M. y cols.: "Urease: The primary cause of infection induced urinary stones". Invest. Urol., 13: 346, 1976.

13. KAJANDER, E.O.; ÇIFTCIOGLU, N.: "Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation". Proc. Natl. Acad. Sci., 95: 8274, 1998.

14. LANCINA MARTÍN, J.A.; ARRABAL MARTÍN, M.: "Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria". Pag. 1-171 Ed. Visión Net. Madrid, 2004.

15. SCOTT, R.: "Prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population survey". Brit. J. Urol., 59: 111, 1987.

**16. PREMINGER, G.M.: "The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches". J. Urol., 141: 760, 1989.

17. SEFTEL, A.; RESNICK, M.I.: "Metabolic evaluation of urolithiasis". Urol. Clin. North. Am., 17: 159, 1990.

18. PEACOCK, M.: "Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum". J. Bone Miner Res., 17: 87, 2002.

19. RIVERS, K.; SHETTY, S.; MENON, M.: "When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis". Urol. Clin. North Am., 27: 203, 2000.

*20. YAMAKAWA, K.; KAWAMURA, J.: "Analysis of hypophosphatemia in calcium nephrolithiasis". Mol. Urol. 4:365. 2000.

21. PRIE, D.; BECK, L.; SILVE, C. y cols.: "Hypophosphatemia and calcium nephrolithiasis. Nephron Exp. Nephorl. 98: 50-4. 2004.

*22. HOSKING, D.H.; ERICKSON, S.B.; VAN DEN BERG, C.J. y cols.: "The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis". J. Urol. 130: 1115. 1983.

23. JIMÉNEZ VERDEJO, A.; ARRABAL MARTÍN, M.; MIJÁN ORTIZ, J.L. y cols.: "Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria". Arch. Esp. Urol. 54:1036. 2001.

24. HOLMES, R.P.; GOODMAN, H.O.; HART, L.J. y cols.: "Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion". Kidney Int. 44:366. 1993.

**25. CURHAN, G.C.; WILLETT, W.C.; RIMM, E.B. y cols.: "A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones". New Engl. J. Med. 328:833. 1993.

26. ASPLIN, J.R.: "Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis". Endocrinol Metab. Clin. North Am. 31:927. 2002.

27. SMITH, L.H.: "Diet and hiperoxaluria in the syndrome of idiopatic calcium oxalate urolithiasis". Am. J. Kidney Dis. 17:370. 1991.

28. AKINCI, M.; ESEN, T.; KOCAK, T. y cols.: "Role of inhibitor deficiency in urolithiasis. The rationale of urinary magnesium, citrate, pyrophosphate and glycosaminoglycan determinations". Eur. Urol. 19: 240. 1991.

29. MORAN, M.E.: "Uric acid stone disease". Front Biosci. 8:1339. 2003.

*30. HESS, B.: "Nutritional aspects of stone disease". Endocrinol Metab. Clin. North. Am. 31:1017. 2002.

31. WILLIAMS-LARSON, A.W.: "Urinary calculi associated with purine metabolism. Uric acid nephrolithiasis". Endocrinol Metab. Clin. North. Am. 19:821. 1990.

32. PIERRATOS, A.E.; KHALAFF, H.; CHENG, P.T. y cols.: "Clinical and biochemical differences in patients with pure calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate kidney stones". J. Urol. 151: 571. 1994.

*33. CAUDARELLA, R.; VESCINI, F.; BUFFA, A. y cols.: "Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors". J. Nephrol. 16:260. 2003.

34. ARRABAL MARTÍN, M.: "Litogénesis cálcica. Acidosis tubular renal. "in" Lancina Martín A. Li-

togénesis urinaria de origén metabólico". 85-92, J&C Ediciones Médicas SL. Barcelona, 2002.

*35. TASCA, A.; CACCIOLA, A.; FERRARESE, P. y cols.: "Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis". Urology. 59:865. 2002.

36. MAGEN, D.; ADLER, L.; MANDEL, H. y cols.: "Autosomal recessive renal proximal tubulopathy and hypercalciuria: a new syndrome. Am. J. Kidney Dis. 43:600. 2004.

37. HALLSON, P.C.; ROSE, G.A.: "Risk factors for urinary calcium oxalate crystals as revealed by their specific enzymatic assay". Br. J. Urol. 64: 451. 1989.

38. MILLINER, D.S.: "The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis". Am. J. Nephrol. 25:154. 2005.

39. MASSSEY, L.K.; LIEBMAN, M.; KYNAST-GALES, S.A.: "Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk". J. Nutr. 135:1673. 2005.

**40. PAK, C.Y.; POINDEXTER, J.R.; ADAMS-HUET, B. y cols.: "Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities". Am. J. Med. 115:26. 2003.

41. ABATE, N.; CHANDALIA, M., CABO-CHAN, A.V. (Jr) y cols.: "The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance". Kidney Int. 65:386. 2004.

42. PAK, C.Y.; SAKHAEE, K.; PETERSON, R.D. y cols.: "Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis". Kidney Int. 60:757. 2001.

43. IIDA, S.; MATSUOKA, K.; INOUE, M. y cols.: "Calcium nephrolithiasis and distal tubular acidosis in type 1 glycogen storage disease". Int. J. Urol. 10:56. 2003.

44. CUPISTI, A.; MORELLI, E.; LUPETTI, M. y cols.: "Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males". Nephron. 61:73. 1992.

*45. LANCINA MARTÍN, A.; RODRÍGUEZ-RIVERA GARCÍA, J.; NOVAS CASTRO, S. y cols.: "Factores pronósticos metabólicos en pacientes con urolitiasis cálcica". Arch. Esp. Urol. 54:1017. 2001.

Papel de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante

A. Fernández-Rodríguez, M. Arrabal-Martín*, Mª J. García-Ruiz, M. A. Arrabal-Polo*, S. Pichardo-Pichardo, A. Zuluaga-Gómez*.

*Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén). Departamento de Cirugía, *Universidad de Granada.*

Actas Urol Esp 2006; 30 (3): 305-309

RESUMEN

PAPEL DE LAS TIAZIDAS EN LA PROFILAXIS DE LA LITIASIS CÁLCICA RECIDIVANTE

Objetivo: Demostrar la eficacia prolongada de las tiazidas en la profilaxis y tratamiento de las recidivas en pacientes con litiasis cálcica de oxalato y fosfato cálcico.

Métodos: Se realiza un estudio prospectivo aleatorizado, con un seguimiento de tres años, en 150 pacientes diagnosticados de litiasis cálcica recidivante. Los pacientes se distribuyen en tres grupos: A) 50 casos sometidos a observación sin tratamiento, B) 50 casos tratados con 50 mg/día de hidroclorotiazida y C) 50 casos tratados con 50 mg de hidroclorotiazida y 20 mlEq de citrato potásico/día. En cada grupo se realiza estudio renal con técnicas de imagen, y estudio metabólico urinario basal, 12, 24 y 36 meses.

Resultados: En los pacientes tratados con tiazidas (Grupo B y C) se obtiene una reducción significativa de recidiva litiásica en relación con el grupo control (Grupo A). La alteración más frecuente encontrada en el estudio metabólico fue hipercalciuria, 52% de los casos; el 16% presentan patrón litógeno mixto. El número de recidivas y necesidad de nuevas sesiones de litotricia extracorpórea en los pacientes con hipercalciuria tratados con tiazidas disminuye significativamente con respecto al Grupo A (p=0.003)

Conclusiones: Se observa una relación significativa entre patrón litógeno y recidiva litiásica. Las tiazidas nos ayudan a controlar los factores litogénicos y las recidivas en pacientes con litiasis cálcica. Este efecto es prolongado y significativo en pacientes con hipercalciuria.

Palabras clave: Prevención. Recidiva. Litiasis renal.

ABSTRACT

THE ROLE OF THIAZIDES IN THE PROPHYLAXIS OF RECURRENT CALCIUM LITHIASIS

Objective: To show the prolonged efficacy of thiazides in the prophylaxis and treatment of recurrences in patients with calcium oxalate and phosphate lithiasis.

Methods: A randomised prospective study is conducted, with a three-year follow-up, in 150 patients diagnosed with recurrent calcium lithiasis. The patients are divided into three groups: A) 50 cases subject to observation with no treatment, B) 50 cases treated with 50 mg/day of hydrochlorothiazide, and C) 50 cases treated with 50 mg of hydrochlorothiazide and 20 mlEq of potassium citrate/day. Each group is subject to a renal study with imaging techniques and a urinary metabolic study at baseline, 12, 24 and 36 months.

Results: The patients treated with thiazides (Groups B and C) obtain a significant reduction in lithiasis recurrence compared with the control group (Group A). The most common abnormality found in the metabolic study was hypercalciuria, 52% of cases; 16% present a mixed lithogenic pattern. The number of recurrences and need for new sessions of extracorporeal lithotripsy in patients with hypercalciuria treated with thiazides is significantly smaller than in Group A (p=0.003)

Conclusions: We observe a significant relation between lithogenic pattern and lithiasis recurrence. Thiazides help us to control lithogenic factors and recurrences in patients with calcium lithiasis. This effect is prolonged and significant in patients with hypercalciuria.

Key words: Prevention. Recidiva. Renal lithiasis.

Abreviaturas: LEOC.- Litotricia extracorpórea por ondas de choque. EMU.- Estudio Metabólico Urinario

La litiasis urinaria, por su elevada incidencia y prevalencia, constituye un problema sanitario a pesar de la litotricia endoscópica y extracorpórea[1], debemos analizar los factores de riesgo litogénico y aplicar mecanismos correctores[2], que controlen el elevado porcentaje de recidivas, hasta el 80% de los casos en el transcurso de la vida[3]. En estos pacientes se pueden detectar factores litogénicos que deben ser corregidos[4].

Los diuréticos tiazídicos han sido utilizados para el tratamiento médico de la litiasis cálcica hipercalciúrica, en base a su capacidad para reducir la excreción renal de calcio. Algunos autores consideran que este efecto no es permanente y le atribuyen una serie de efectos adversos, hipotensión, hipocitraturia, e hiperuricemia[5]. Nuestro objetivo es demostrar la eficacia prolongada de las tiazidas en la profilaxis y tratamiento de las recidivas en pacientes con litiasis cálcica de oxalato y fosfato cálcico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio prospectivo, durante 36 meses en 150 pacientes diagnosticados de litiasis cálcica recidivante, distribuidos en tres grupos:

Grupo A: Observamos evolución sin tratamiento médico.

Grupo B: Tratados con tiazidas (hidroclortiazida, 50 mg/día).

Grupo C: Tratados con tiazidas y citrato potásico, 20 mlEq/día.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a cada grupo. Los *criterios de inclusión* establecidos para este estudio son:

1. Pacientes de ambos sexos, edades entre 18-65 años.
2. Haber presentado más de un episodio de litiasis cálcica en los últimos 36 meses, resuelto tras: expulsión del cálculo, Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque (LEOC), Cirugía. (Endoscópica y/o Abierta).
3. Función y morfología renal normal. Ausencia enfermedad endocrina.

En todos los pacientes se realiza examen basal: Estudio metabólico urinario (EMU), radiografía simple aparato urinario, urograma y/o ecografía renal. Análisis del cálculo. Durante los tres años de seguimiento: EMU a los 12-24-36 meses, Rx. simple a los 6-12-18-24-30-36 meses.

- *Método de Estudio Metabólico Urinario.* Para el EMU se utiliza un programa informatizado que recoge datos séricos (creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico.....) y urinarios (creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, magnesio, citratos....), a partir de ellos se obtienen indicadores e índices que permiten obtener las siguientes ayudas de diagnóstico:

  Hipercalciuria: Absortiva-excretora-resortiva.
  Hiperoxaluria: Absortiva-endógena.
  Hiperuricosuria: Endógena-enterorrenal.
  Hipocitraturia. Hipomagnesuria. Acidosis tubular renal.

Se considera *patrón litógeno*, a la detección en el EMU de una o varias alteraciones: Hipercalciuria absortiva o renal, Hipocitraturia, Hiperoxaluria, Hiperuricosuria. Si existe más de una alteración se define como patrón litógeno mixto.

- *Análisis del cálculo.* Estudio con microscopio petrográfico y espectrografía infrarroja.
- *Metodología estadística.* En el estudio estadístico inferencial se aplica el test de la Chi cuadrado y test de Fisher, se acepta significación estadística si $p < 0.05$.

RESULTADOS

Presentamos los resultados obtenidos en cada uno de los grupos (A, B y C) desde un punto de vista descriptivo e inferencial.

GRUPO A: GRUPO CONTROL

En este grupo recidivan 28 pacientes, 56%. Generalmente las recidivas se localizan en cáliz medio e inferior (86%). La evolución del patrón litógeno se expone en la Tabla 1. Podemos apreciar como durante el periodo de seguimiento se mantienen los porcentajes de las distintas alteraciones metabólicas.

Durante el periodo de seguimiento se produce expulsión espontánea de las recidivas en 2 casos. Se ha producido evolución satisfactoria en el 48% de los pacientes y se realiza litotricia extracorpórea en 13 casos.

GRUPO B: ENFERMOS TRATADOS CON TIAZIDAS

En este grupo recidivan 16 pacientes, 32%. El 100% de las recidivas se localizan en cáliz medio e inferior. La evolución del patrón metabólico se expone en la Tabla 2. Podemos apreciar como

Tabla 1
Patrón metabólico (EMU). Basal, 12, 24, 36 meses. Grupo A.

Patrón litógeno	Basal	12 meses	24 meses	36 meses
Hipercalciuria absortiva o renal	34%	26%	38%	30%
Hipocitraturia	14%	14%	10%	14%
Hiperuricuria	4%	2%	6%	4%
Hiperoxaluria	2%	4%	4%	4%
Mixto	14%	16%	14%	16%
Sin trastorno	32%	38%	28%	32%

Tabla 2
Patrón metabólico basal, 12, 24, 36 meses. Grupo B.

Patrón litógeno	Basal	12 meses	24 meses	36 meses
Hipercalciuria absortiva o renal	42%	16%	10%	16%
Hipocitraturia	14%	22%	24%	28%
Hiperuricuria	2%		2%	4%
Mixto	12%	6%	–	–
Sin trastorno	30%	56%	64%	52%

durante el periodo de seguimiento desciende el porcentaje de hipercalciuria, se incrementa el número de enfermos con hipocitraturia y al final del estudio el número de enfermos sin alteración metabólica pasa del 30 al 52% y no se detecta patrón litógeno mixto.

Durante el periodo de seguimiento se produce expulsión espontánea de las recidivas en 8 casos. Se ha obtenido éxito terapéutico en el 84% de los pacientes y se realiza litotricia extracorpórea en 4 casos.

GRUPO C: ENFERMOS TRATADOS CON TIACIDAS Y CITRATO POTÁSICO

En este grupo recidivan 15 pacientes, 30%. Generalmente las recidivas se localizan en cáliz medio e inferior (90%). La evolución del patrón metabólico se expone en la Tabla 3. Podemos apreciar como durante el periodo de seguimiento desciende el porcentaje de hipercalciuria, patrón litógeno mixto e hipocitraturia y al finalizar el estudio el número de pacientes sin alteración metabólica pasa del 26 al 66%.

Durante el periodo de seguimiento se produce expulsión espontánea de las recidivas en 6 casos. Se ha obtenido éxito terapéutico en el 82% de los pacientes y se realiza litotricia extracorpórea en 4 casos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de patrón litógeno y la recidiva litiásica.($\chi^2_{exp.}$ =5,939, p=0,018). En los pacientes tratados con tiazidas la recidiva litiásica se produce en el 30-32% de los casos frente al 56% del grupo control, diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2_{exp.}$ p=0,016), no hay diferencias entre los grupos B-C. Entre los grupos B-C solo se observan diferencias significativas en la evolución de la hipocitraturia, se duplica en el grupo B y desciende a la mitad en el grupo C.

Durante el periodo de seguimiento se realiza litotricia extracorpórea en el 26% de los pacientes del grupo A, 8% del grupo B y 8% del grupo C. Diferencias estadísticamente significativas. ($\chi^2_{exp.}$ p= 0,018).

Resultados en pacientes con hipercalciuria: Presentan hipercalciuria, 17 pacientes del grupo A, 21 del grupo B y 14 del grupo C. En los grupos B-C tratados con tiazidas presentan recidivas el 19% (4 casos) y el 7% (1 caso) respectivamente frente al 59% (10 casos) del grupo A, diferencias con elevada significación estadística (p=0,003, test de Fisher) y la necesidad de litotricia extracorpórea durante el periodo de seguimiento, en estos pacientes (LEOC en 3 casos del grupo B y 0

Tabla 3
Patrón metabólico basal, 12, 24, 36 meses. Grupo C.

Patrón litógeno	Basal	12 meses	24 meses	36 meses
Hipercalciuria absortiva o renal	28%	4%	4%	6%
Hipocitraturia	16%	16%	10%	8%
Hiperuricuria	6%	16%	10%	8%
Hiperoxaluria	2%	2%	–	–
Mixto	22%	4%	8%	12%
Sin trastorno	26%	58%	68%	66%

casos del grupo C) fue significativamente inferior en relación con el subgrupo de pacientes hipercalciúricos del grupo A (LEOC en 6 casos) (p=0.032, test de Fisher), los mejores resultados se obtienen en el grupo C.

COMENTARIOS

La acción fundamental que las tiazidas ejercen en beneficio de la profilaxis de litiasis cálcica es la inducción de hipocalciuria[6], algunos autores como Yendt[7], han intentado demostrar sin resultados concluyentes, un efecto directo de las tiazidas sobre la absorción de calcio intestinal en pacientes con hipercalciuria absortiva.

En nuestro estudio sobre 150 pacientes con litiasis cálcica, las recidivas y necesidad de nuevas sesiones de LEOC han sido menores en los pacientes tratados con tiazidas (grupos B-C) frente a los controles (grupo A), con diferencias significativas.

En el análisis descriptivo, observamos que en el grupo A se produce recidiva litiásica en el 56% de los casos. El patrón litógeno es similar desde el inicio hasta el final del estudio. Se realiza LEOC en 13 casos (26%).

En el grupo B se produce recidiva en el 32% de los casos. Disminuye el riesgo litógeno, 52% de pacientes sin alteración metabólica al final del estudio. Se realiza LEOC en 4 casos (8%).

En el grupo C se produce recidiva en el 30% de los casos. Disminuye de forma sensible el riesgo litógeno, 66% de pacientes sin alteración metabólica al final del estudio. Se realiza LEOC en 4 casos (8%).

En este estudio se ha demostrado que existe una relación estadísticamente significativa entre patrón litógeno y recidiva litiásica, p=0,018. Coincidimos con Pak[8] en que la mayor parte de los pacientes con cálculos renales de oxalato cálcico presentan al menos una alteración metabólica. El trastorno metabólico que se asocia con más frecuencia a litiasis cálcica es hipercalciuria, según algunos estudios puede situarse esta alteración entre el 30-60%[9]. En nuestro estudio presentan hipercalciuria aislada o incluida en el patrón litógeno mixto el 52% de pacientes, (se detecta patrón litógeno mixto en el 16% de estudios basales).

El número de recidivas en pacientes con hipercalciuria tratados con tiazidas disminuye significativamente con respecto al grupo A (p=0,003), en estos pacientes comprobamos que la necesidad de LEOC en el grupo A fue superior al doble que en los pacientes hipercalciúricos de los grupos sometidos a tratamiento con tiazidas (p=0,032).

Los pacientes que presentan alteración metabólica urinaria en el estudio basal, tratados con tiazidas con o sin citrato potásico presentan una respuesta terapéutica superior a la del grupo A (p=0,001), siendo aún mayor en los pacientes con hipercalciuria y patrón litógeno mixto, Coe[10] observa en 78 pacientes con litiasis cálcica tratados con tiazidas una reducción del porcentaje de recidivas, y Pack[11] encuentra una reducción muy elevada (93%) de recidivas en 27 pacientes tratados durante un periodo de tres años. En los casos que presentan patrón litógeno mixto puede recomendarse la asociación de otros fármacos como el alopurinol, concretamente en hipercalciurias asociadas a hiperuricosurias, o incluso en hiperuricosurias asociadas a hiperoxalurias[12].

Además del efecto hipocalciúrico de las tiazidas, estos fármacos presentan otros efectos que pueden tener trascendencia en el proceso litogénico, así algunos autores[13] encuentran una disminución de los niveles de oxalato urinario en tratamientos prolongados durante 12 meses. Por otro lado las tiazidas parecen estar implicadas en el aumento de la excreción de cinc y magnesio por orina, reconocidos como inhibidores de la cristalización[7,14].

El efecto hipocalciúrico de las tiazidas en tratamientos prolongados (18-24 meses) puede tener una acción limitada con posible retorno de la calciuria en algunos casos a niveles previos al tratamiento, sobre todo en las hipercalciurias absortivas[15], esto parece debido a que al aumentar la calcemia se estimularían las células C del tiroides con producción de calcitonina que aumentaría la excreción urinaria de calcio[16]. Nosotros hemos observado este efecto limitante de las tiazidas en el 26% y 23% de los pacientes en los grupos B y C respectivamente, con recuperación posterior de la acción hipocalciúrica a partir de los 24 meses y sin necesidad de "vacaciones terapéuticas".

En el momento actual se considera a las tiazidas como el tratamiento de primera línea en

hipercalciurias absortivas[17], también en el resto de hipercalciurias, sólo existe una excepción y es la hipercalciuria del hiperparatiroidismo primario. Además y este es un dato importante a nuestro juicio, se ha demostrado que las tiazidas reducen la incidencia de cálculos en pacientes no seleccionados con litiasis cálcica[18].

La hipocitraturia sola o combinada con otros trastornos metabólicos se observó en el 20% de los estudios básales realizados en los pacientes estudiados. Es cierto que se ha demostrado una mejoría en cuanto a la tasa de formación de cálculos con el tratamiento exclusivo de citrato potásico[17,19], sin embargo coincidimos con otros autores[20] en que su efecto es mayor en los casos de hipocitraturia, en este estudio se demuestra su utilidad en la corrección de la hipocitraturia inducida por tiazidas.

CONCLUSIONES

Se observa una relación significativa entre patrón litógeno y recidiva litiásica. Las tiazidas nos ayudan a controlar los factores litogénicos y las recidivas en pacientes con litiasis cálcica. Este efecto es prolongado y significativo en pacientes con hipercalciuria.

REFERENCIAS

1. Arrabal Martín M. Grupo de litiasis AEU.: Extracorporeal lithotripsy in Spain in the 20 th Century. Actas Urol Esp 2000;24:699-708.
2. Pak CYC. Citrate and renal calculi. Miner Electrolyte Metab. 1978;13:257-266.
3. Norlin A, Lindell B, Granberg PO, Lindvall N. Urolithiasis. A study of its frequency. Scand J Urol Nephrol 1976;10:150-153.
4. Pak CYC. Role of medical prevention. J Urol. 1989;141:798-801.
5. Costanzo LS, Weiner IM. On the hypocalciuric action of chlorothiazide. J Clin Invest 1974;54:628-637.
6. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol 1988;139: 679-684.
7. Yendt ER, Cohaim M. Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int 1978;13:397-409.
8. Pak CYC. Sodium cellulose phosphate: mechanism of action an effect of mineral metabolism. J Clin Pharmacol New Drugs 2001;13:15-27.
9. Ruml LA, Pearle MS, Pak, CYC. Medical therapy, calcium oxalate urolithiasis. Urol Clin North Am 1997;24:117-133.
10. Coe FL.: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. Ann Intern Med. 1977; 87:404-410.
11. PAK CYC, Peters P, Hurt G, Kadesky M, Fine M, Reisman D. et al. Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? Am J Med 1981;71:615-622.
12. Okada Y, Nonomura M, Takeuchi H, Kawamura J, Yoshida O. Experimental and clinical studies on calcium lithiasis. Prevention of recurrent calcium stones with thiazides and allopurinol. Hinyo K. 1986;32:1247-1257.
13. Elomaa I, Ala-Opas M, Porkka L. Five years of experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis. J Urol 1984;132:656-661.
14. Laerum E. Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. Scand J Urol Nephrol 1984;18:143-149.
15. Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypercalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol 1987;137:1104-1109.
16. Arrabal M, Lancina A. Tratamiento médico de la enfermedad litiásica. in Arrabal, M.; Lancina, A.; García, M.: Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria. ENE Ediciones SA, Madrid. 1990; pag. 91-111.
17. Pak CYC. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. Am Kidney Dis 1991;17:420-425.
18. Ahlstrand C, Tiselius HG, Larson L, Hellgren E. Clinical experience with long term bendroflumethiazide in patients with recurrentrenal calcium oxalate stone formers. Br J Urol 1984;56:255-262.
19. Rudman D, Kutner MH, Redd SC 2nd, Waters WC 4th., Gerron GG, Bleier J. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. J Clin End Metab 1982;55:1052-1057.
20. Abdulhadi MH, Hall PM, Streem SB. Can citrate therapy prevent nephrolithiasis?. Urology 1993;41:221-224.

Dr. Miguel Arrabal Martín

E-mail: arrabalm@supercable.es

(Trabajo recibido el 23 de noviembre de 2005)

ELSEVIER

EXTRACORPOREAL RENAL LITHOTRIPSY: EVOLUTION OF RESIDUAL LITHIASIS TREATED WITH THIAZIDES

M. ARRABAL-MARTÍN, A. FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M. A. ARRABAL-POLO, M. J. GARCÍA-RUIZ, AND A. ZULUAGA-GÓMEZ

ABSTRACT

Objectives. To analyze the evolution of residual lithiasis after renal extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and to show the prolonged efficacy of thiazides in the treatment of residual lithiasis in patients with calcium lithiasis.

Methods. We performed a longitudinal, analytical, 36-month study in 100 patients with residual calcium lithiasis after ESWL randomly distributed into two groups: 50 patients treated with placebo (controls, group 1) and 50 treated with hydrochlorothiazide, 50 mg/24 hr (group 2). All patients in both groups underwent imaging studies (simple radiography of the urinary tract and renal ultrasonography) and a metabolic urinary study.

Results. The percentage of global expulsion of lithiasis during the follow-up period was significantly greater (chi-square exponent = 19.938, $P = 0.001$) in the patients treated with thiazides (72%) than in the control group (36%), although a large number of patients in this group underwent new ESWL sessions. During the follow-up period, we performed ESWL on 42% of the patients in group 1 and 18% of group 2, a statistically significant difference (chi-square exponent = 6.881, $P = 0.032$).

Conclusions. The results of our study have shown that residual lithiasis progresses in 58% of patients undergoing observation, and new ESWL sessions will be necessary in 42%. We observed a significant relationship between the presence of a urinary lithogenic pattern and the progression of the residual lithiasis. The administration of thiazides stabilizes or reduces the growth of residual lithiasis and favors its spontaneous elimination, thus reducing the need for new sessions of ESWL. This effect of thiazides is highly significant in patients presenting with hypercalciuria. UROLOGY **68:** 956–959, 2006. © 2006 Elsevier Inc.

In view of its high incidence and prevalence, urinary lithiasis is a healthcare problem. Despite extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL),[1] 21% to 28% of the patients treated for renal lithiasis will present with residual lithiasis 3 months after ESWL.[2] The evolution of this residual post-ESWL lithiasis has not been clearly referenced in published data.[2] In these cases, it is possible an increase occurs in the high percentage of relapses, especially in patients with recurrent calcium lithiasis.[3] Lithogenic factors that should be corrected have been detected in these patients.[4]

Thiazide diuretics have been used for the medical treatment of calcium lithiasis with hypercalciuria because of their ability to reduce the renal excretion of calcium. Some investigators have believed that this effect is not permanent and is associated with a series of adverse effects: hypotension, hypocitraturia, and hyperuricemia.[5] Our objective was to analyze the evolution of post-ESWL residual lithiasis and show the prolonged efficacy of thiazides in the treatment of residual lithiasis in patients with calcium oxalate and calcium phosphate lithiasis.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a longitudinal, analytical study during a 36-month period in 100 patients diagnosed with calcium lithiasis and treated with shock waves, who presented with residual lithiasis 3 months after ESWL (one to three fragments less than 4 mm), randomly distributed in two groups: group 1, 50 patients treated with placebo; and group 2, 50 patients treated with thiazides (hydrochlorothiazide, 50 mg/24 hr).

The inclusion criteria established for this study were patients of both sexes, aged 18 to 65 years; the presence of calcium lithiasis treated with ESWL; the absence of renal malformation or endocrine disease; and informed consent to participate in the study.

From the Department of Urology, Hospital Universitario "San Cecilio," Granada, Spain

Reprint requests: Miguel Arrabal-Martín, M.D., Profesor Agustín Escribano, 3, 3° B-1, Granada 18004, Spain. E-mail: arrabalm@supercable.es

Submitted: January 23, 2006, accepted (with revisions): June 8, 2006

© 2006 ELSEVIER INC. ALL RIGHTS RESERVED

0090-4295/06/$32.00
doi:10.1016/j.urology.2006.06.007

We performed a baseline examination on all the patients that included a urinary metabolic study (UMS), simple radiography of the urinary tract, urography, and/or kidney ultrasonography, and an analysis of the calculus. During the 3 years of follow-up, the following were performed: UMS at 12, 24, and 36 months; simple radiography at 6, 12, 18, 24, 30, and 36 months; and kidney ultrasonography at 36 months. ESWL was performed using similar indication criteria for the two groups (a significant increase in the residual lithiasis size or symptoms not controlled with medical treatment).

For the UMS, we used a computer program that processed the serum data (glucose, creatinine, calcium, phosphorous, uric acid, sodium, potassium, and chlorine) and urinary data (creatinine, calcium, phosphorous, uric acid, oxalate, magnesium, and citrate) to obtain the indicators and indexes to determine the following diagnostic aids: hypercalciuria—absorptive, excretory, or resorptive (urinary calcium greater than 260 mg/24 hr); hyperoxaluria—absorptive or endogenous (urinary oxalate greater than 40 mg/24 hr); hyperuricosuria—endogenous or enterorenal (urinary uric acid greater than 750 mg/24 hr); hypocitraturia (urinary citrate less than 320 mg/24 hr); and hypomagnesuria (urinary magnesium less than 35 mg/24 hr).

The lithogenic pattern was determined according to the detection of one or more of the following conditions on the UMS: absorptive or renal hypercalciuria, hypocitraturia, hyperoxaluria, hyperuricosuria, and hypomagnesuria. If more than one abnormality was present, the lithogenic pattern was considered mixed.

The calculus was analyzed using petrographic microscopy and infrared spectrography. The residual lithiasis was also evaluated. The size and evolution of the residual lithiasis were measured with a graduated template on a simple radiograph of the urinary tract by a radiologist and urologist. We confirmed the absence of residual lithiasis with renal ultrasonography after 36 months.

Statistical Analysis

For the inferential statistical study, we used the chi-square test and Fisher's exact test, accepting statistical significance at $P < 0.05$.

RESULTS

We present the results obtained in each group from a descriptive and inferential perspective.

Descriptive Analysis of Groups 1 and 2

The residual lithiasis was located in the lower calix in 64% of the patients in group 1 (control group). The residual fragments remained unaltered or grew in 38 patients (76%; 18% unaltered and 58% with growth). During the follow-up period, total expulsion of the fragments occurred in 10 patients (20%) and partial expulsion in 2 (4%). We performed ESWL on 21 patients (42%), with complete expulsion of the lithiasis in 6 (12% of the group). The evolution was, therefore, satisfactory in 36% of the patients.

The evolution of the lithogenic pattern for groups 1 and 2 is shown in Table I. No significant changes occurred in relation to the baseline metabolic study during the follow-up period.

The residual lithiasis was located in the lower calix in 60% of the patients in group 2 (treatment group). The residual fragments remained unaltered or grew in 20 cases (40%; 22% unaltered and 18% with growth). During the follow-up period, total expulsion of the fragments occurred in 26 patients (52%) and partial expulsion in 4 (8%). We performed ESWL on 9 patients (18%), with complete expulsion of the lithiasis in 6 (12% of the group). The therapy was, therefore, successful in 72% of the patients.

TABLE I. *Metabolic pattern according to urinary metabolic study findings*

Group	Baseline UMS	UMS (mo) 12	24	36
1 (Placebo)				
Lithogenic pattern				
Absorptive or renal hypercalciuria (%)	34	28	36	30
Hypocitraturia (%)	14	16	12	14
Hyperuricuria (%)	6	4	6	6
Hyperoxaluria (%)	4	2	6	4
Mixed (%)	10	14	12	16
No disorder (%)	32	36	28	30
Diuresis/24 hr (mL)	1650	1820	1470	1680
2 (Hydrochlorothiazide)				
Lithogenic pattern				
Absorptive or renal hypercalciuria (%)	42	16	12	14
Hypocitraturia (%)	14	18	20	24
Hyperuricuria (%)	2	2	4	4
Hyperoxaluria (%)	4	2	4	4
Mixed (%)	8	6	—	—
No disorder (%)	30	56	60	54
Diuresis/24 hr (mL)	1570	1950	1830	1940

Key: UMS = urinary metabolic study.

During the follow-up period, diuresis increased in group 2, with a reduction in the percentage of hypercalciuria. Also, the plasma potassium level decreased from 4.3 mEq/L to 3.8 mEq/L, the number of patients with hypocitraturia increased, and, at the end of the study, the number of patients with no metabolic abnormality had increased from 30% to 54% (Table I). No significant modifications in the glucose, uric acid, and plasma calcium levels were observed, and no patient withdrew from treatment.

Inferential Statistical Analysis

No significant differences were found in the characteristics of the lithogenic pattern and residual lithiasis between the two groups. Residual lithiasis in the patients treated with thiazides was expelled in 60% of the patients compared with 24% of the control group. In group 1, the residual fragments generally remained unaltered or grew (76% in group 1 versus 40% in group 2, chi-square exponent = 13.3, $P < 0.005$), an effect even more

significant in the patients presenting with biochemical alterations on the baseline UMS (chi-square exponent = 13.974, $P = 0.001$).

The percentage of global expulsion of lithiasis during the follow-up period was significantly greater (chi-square exponent = 19.938, $P = 0.001$) in the patients treated with thiazides (72%) than in the control group (36%), even though 42% of patients in group 1 underwent a new session of ESWL. During the follow-up period, ESWL was performed in 42% of the patients in group 1 and 18% of those in group 2, a statistically significant difference (chi-square exponent = 6.881, $P < 0.01$).

For those patients with hypercalciuria, the results were as follows. Hypercalciuria was present in 17 patients in group 1 and 21 patients in group 2. Of the patients in group 2 (thiazide treatment), the global percentage of expulsion of lithiatic fragments was 86%, versus 12% in group 1, a highly significant difference ($P = 0.001$). During the follow-up period, we performed ESWL on 14% of the patients in group 2 and 35% of those in group 1, with significant differences ($P = 0.032$) in favor of the patients with residual lithiasis and hypercalciuria who were treated with thiazides (group 2) compared with the subgroup of hypercalciuric patients in the control group (group 1).

COMMENT

In our study, post-ESWL residual calcium lithiasis evolved over time. Clinical progression occurred in 58% of the patients and remained stable in 18%. Partial or total expulsion occurred in 24%, and new lithotripsy sessions were necessary in 42% of patients. We observed a significant relationship between the lithogenic pattern on the baseline UMS and the progression of residual lithiasis.

ESWL, even though it does not have the disadvantages of other procedures, could be responsible for an increase in lithiasic recurrence and thus of repeat treatments because of the retention of residual lithiasis and subsequent crystalline aggregation.[6] The prevention of the growth of residual lithiasis is an effective way of maintaining the possibility of expelling the residual fragments of urinary tract. Recent studies[7,8] have reported a reduction in the growth of post-ESWL residual lithiasis in patients with calcium lithiasis treated with potassium citrate.

Thiazides are a group of diuretics acting fundamentally in the convoluted distal tubule, inhibiting the reabsorption of sodium and independently increasing calcium reabsorption. Thus, the basic effect of these drugs on calcium lithiasis is the induction of hypocalciuria.[9] Some investigators, such as Yendt and Cohaim,[10] have attempted to show that thiazides have a direct effect on intestinal calcium absorption in patients with absorptive hypercalciuria, without conclusive results.

In our patients treated with thiazides (group 2), the residual lithiasis progressed in 18%, remained stable in 22%, and was expelled in 60%, more patients than in the control group, especially in those with lithogenic factors on the baseline UMS. In the subgroup of patients with hypercalciuria, the difference between groups 1 and 2 in the decrease in residual lithiasis was highly significant ($P = 0.001$) for those patients with hypercalciuria. Globally, we found that the need for ESWL in the control group was more than double that in the group treated with thiazides ($P = 0.032$).

We evaluated patients with residual lithiasis and hypercalciuria and found that thiazides reduced or maintained the size and number of fragments to a statistically significant extent ($P = 0.001$) compared with the patients with untreated residual lithiasis and hypercalciuria. We related this effect to the increase in diuresis and reduction in calciuria. In undersaturated urine, the growth of fragments is less, the hydrodynamic factor increases, and the period during which fragments less than 4 mm can be expelled is longer.

We agree with Pak[11] that most patients with calcium oxalate and phosphate renal calculi present with at least one identifiable physiologic disorder. The metabolic disorder most commonly associated with calcium lithiasis is hypercalciuria, with some studies suggesting an incidence of 30% to 60%.[12] We observed a global percentage of hypercalciuria of 47%, alone or associated with other lithogenic patterns (mixed lithogenic pattern 11%). In the patients presenting with a mixed lithogenic pattern, the addition of other drugs, such as allopurinol, can be recommended, specifically in the case of hypercalciuria associated with hyperuricosuria, or hyperuricosuria associated with hyperoxalurias.[13]

In addition to the hypocalciuric effect of thiazides, these drugs have other effects that could influence the evolution of residual lithiasis. Some investigators[14] have found a decrease in oxalate levels in urine after prolonged 12-month treatment, an effect not verified in the study by Parks and Coe.[15] In contrast, thiazides appear to be involved in an increase in the urinary excretion of zinc and magnesium, both crystallization inhibitors.[7,16]

Some investigators[17] believe that the effect of thiazides on calcium lithiasis is limited because of their frequent side effects,[18] including hypotension, fatigue, constipation, hypercalcemia, and, even, hyperuricemia with hyperuricosuria. These effects were mild in our study, but they must be considered, although none of our patients withdrew from treatment. However, we acknowledge that hypopotassemia secondary to the administration of thiazides induced intracellular acidosis and hypocitraturia

in 10% of our patients. For these patients, potassium citrate (10 to 20 mEq/24 hr) is recommended to correct the citraturia and urinary pH.[18]

During prolonged treatment (18 to 24 months), the hypocalciuric action of thiazides could be limited, especially in cases of absorptive hypercalciuria.[19] This appears to be because when calcemia increases, it stimulates the thyroid C cells, producing calcitonin, and thus increasing the urinary excretion of calcium.[20] We found this limiting effect of thiazides in a mild form in 16% of our patients, with recovery of the hypocalciuric action after 24 months without the need to interrupt the therapy.

CONCLUSIONS

In our study, residual lithiasis progressed in 58% of the patients undergoing observation, and new sessions of lithotripsy were necessary in 42% of these patients. We observed a significant relationship between the lithogenic pattern and residual lithiasis progression. The administration of thiazides stabilized or decreased the growth of residual lithiasis and favored its spontaneous elimination, reducing the need for new ESWL sessions. This effect of thiazides was highly significant in the group of patients presenting with hypercalciuria.

REFERENCES

1. Arrabal-Martín M, and the Grupo de Litiasis AEU: Litotricia extracorpórea en España al final del siglo XX. Actas Urol Esp 24: 699–708, 2000.
2. Rousaud A, Millán F, Izquierdo F, *et al:* Análisis y evolución de la litiasis residual tras la aplicación renal de ondas de choque. Arch Esp Urol 54: 1009–1016, 2001.
3. Norlin A, Lindell B, Granberg PO, *et al:* Urolithiasis: a study of its frequency. Scand J Urol Nephrol 10: 150–153, 1976.
4. Pak CYC: Role of medical prevention. J Urol 14: 791–798, 1989.
5. Costanzo LS, and Weiner IM: On the hypocalciuric action of chlorothiazide. J Clin Invest 54: 628–637, 1974.
6. Pettersson B: Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteric stone—studies on indications, methods and results. Scand J Urol Nephrol 120(suppl): 1–80, 1989.
7. Jiménez Verdejo A, Arrabal-Martín M, Miján Ortiz JL, *et al:* Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria. Arch Esp Urol 54: 1036–1046, 2001.
8. Soygur T, Akbay A, and Kupeli S: Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. J Endourol 16: 149–152, 2002.
9. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, *et al:* Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol 139: 679–684, 1988.
10. Yendt ER, and Cohaim M: Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int 13: 397–409, 1978.
11. Pak CYC: Sodium cellulose phosphate: mechanism of action, an effect of mineral metabolism. J Clin Pharmacol 13: 15–27, 2001.
12. Rum LA, Pearle MS, and Pak CYC: Tratamiento médico urolitiasis por oxalato cálcico. Urol Clin North Am 24: 129–147, 1997.
13. Okada Y, Nonomura M, Takeuchi H, *et al:* Experimental and clinical studies on calcium lithiasis: prevention of recurrent calcium stones with thiazides and allopurinol. Hinyokika Kiyo 32: 1247–1257, 1986.
14. Elomaa I, Ala-opas M, and Poakka L: Five years of experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis. J Urol 132: 656–661, 1984.
15. Parks JH, and Coe FL: Thiazide does not affect urine oxalate excretion. J Urol 170(2 Pt 1): 393–396, 2003.
16. Laerum E: Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. Scand J Urol Nephrol 18: 143–149, 1984.
17. Yendt ER, Guay GF, and García DA: The use of thiazides in the prevention on renal calculi. Can Med Assoc 102: 614–620, 1970.
18. Nicar MJ, Peterson M, and Pak CYC: Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol 137: 430–433, 1987.
19. Preminger GM, and Pak CYC: Eventual attenuation of hypercalciuric response to hydroclorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol 137: 1104–1109, 1987.
20. Arrabal M, and Lancina A: Tratamiento médico de la enfermedad litiásica, in Arrabal M, Lancina A, and García M (Eds): *Criterios Clínicos y Tratamiento Actual de la Litiasis Urinaria.* Madrid, ENE Ediciones SA, 1990, pp 91–111.

Arch. Esp. Urol., 60, 7 (745-754), 2007

TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL CON BIFOSFONATOS.

Miguel Arrabal Martín, Francisco Valle Díaz de la Guardia, Antonio Jiménez Pacheco, Víctor López León, Miguel Ángel Arrabal Polo y Armando Zuluaga Gómez.

Servicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Resumen.- *OBJETIVO: El tratamiento actual de la hipercalciuria aún es controvertido, no recomendándose la restricción de calcio ya que puede producir un balance negativo con importantes consecuencias en el metabolismo óseo. En adultos, el uso de bifosfonatos (alendronato sódico) ha mostrado buena respuesta. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno, el pirofosfato es la forma más simple del fosfato, Fleisch en 1968 demostró que el pirofosfato inorgánico inhibe la precipitación del fosfato cálcico. La diferencia entre los diferentes bifosfonatos está en el margen de seguridad entre su efecto inhibidor de la resorción ósea y el efecto inhibidor de la mineralización, su aplicación más difundida ha sido como inhibidores de la resorción ósea. El objetivo de este trabajo, es analizar el efecto clínico y bioquímico de los bifosfonatos en enfermos con hipercalciuria, osteopenia y litiasis renal.*

MÉTODOS: En el periodo de 1996-2006 hemos tratado 25 casos de litiasis renal recidivante asociada a hipercalciuria y perdida de masa ósea primaria o secundaria. En todos los casos se ha realizado tratamiento con alendronato sódico y aporte oral de calcio equivalente a 1000-1200 mg/día. Analizamos, tolerancia y adherencia al tratamiento, efectos secundarios, efectos bioquímicos en sangre y orina, efectos sobre mineralización ósea y evolución de la actividad litiásica antes y después del tratamiento.

RESULTADOS: Todos los pacientes han seguido las recomendaciones de administración del fármaco (alendronato sódico 10 md/día o 70 mg/semana), han manifestado buena tolerancia y no se han producido efectos secundarios relevantes ni abandonos del tratamiento. En el 76% de los casos se ha producido remisión de la actividad litógena y en el 24% se ha reducido la actividad litiásica, en todos los casos ha aumentado la mineralización ósea.

CONCLUSIONES: En este grupo seleccionado de pacientes con litiasis recidivante y osteopenia, el tratamiento con bifosfonatos solos o asociados a tiacidas ha obtenido buenos resultados en el control de la litiasis renal y desmineralización ósea. La ampliación de sus indicaciones debe analizarse en un estudio randomizado multicéntrico.

Palabras clave: *Litiasis renal. Hipercalciuria. Bifosfonatos.*

Summary.- *OBJECTIVES: Current treatment of hypercalciuria is still controversial, not being recommended calcium restriction since it may cause a negative balance with important consequences to bone metabolism. In adults, the use of biphosphonates (sodium alendronate) has shown a good response. Biphosphonates are syn-*

Correspondencia

Miguel Arrabal Martín
Profesor Agustín Escribano, 3 3º B
18004 Granada. (España).
arrabalm@supercable.es

Trabajo recibido: 30 de enero 2007

thetic analogs of the endogenous pirophosphate. Pirophosphate is the simplest form of phosphate. In 1968, Fleisch demonstrated that inorganic pirophosphate inhibits the precipitation of calcium phosphate. The differences between various biphosphonates are in the safety margin between their inhibitor effect for bone resorption and the inhibitor effect for mineralization; bone resorption inhibition has been their most widely spread application. The objective of this work is to analyze the clinical and biochemical effect of biphosphonates in patients with hypercalciuria, osteopenia and renal lithiasis.

METHODS: From 1996 to 2006 we treated 25 cases of recurrent renal lithiasis associated with hypercalciuria and primary or secondary bone mass loss. All cases were treated with sodium alendronate and oral calcium (1000-1200 mg/day). We analyze tolerance and treatment compliance, side effects, biochemical effects on blood and urine, effect on bone mineralization, and the outcome of lithiasic disease before and after treatment.

RESULTS: All patients have followed the recommendations for the administration of the drug (sodium alendronate 10 mg/day or 70 mg/week), have had good tolerance without relevant side effects, and no one quit treatment.

76% of the cases have had remission of the lithogenesis activity and 24% reduction, and all cases have had an increase of bone mineralization.

CONCLUSIONS: In this group of selected patients with recurrent lithiasis and osteopenia the treatment with biphosphonates alone or associated with thiazide diuretics has given good results in renal lithiasis control and bone demineralization. The extension of indications should be analyzed in a multicentric randomized study.

Keywords: *Renal lithiasis. Hypercalciuria. Biphosphonates.*

INTRODUCCIÓN

El pirofosfato es la forma más simple del fosfato, Fleisch en 1968 demostró que el pirofosfato inorgánico inhibe la precipitación del fosfato cálcico y por lo tanto, impide la formación de cristales de fosfato cálcico *in vitro*, también se demostró *in vivo* que los pirofosfatos tenían capacidad de inhibir la calcificación (1).

Tras la introducción de los primeros pirofosfatos se observó que estos compuestos eran hidrolizados por las fosfatasas a nivel intestinal y por tanto inactivos cuando se administraban por vía oral y obligaban a su administración por vía intravenosa. Esto llevó a estudiar análogos, que tuvieron características fisicoquímicas similares pero que fueran resistentes a la hidrólisis y no fueran degradados metabólicamente. Así, se llegó a los bifosfonatos, análogos sintéticos del pirofosfato endógeno del que se diferencian por presentar un enlace P-C-P en lugar de P-O-P, que los hace resistentes a las fosfatasas y por tanto, más estables y con gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita óseos, y se caracterizan por una baja absorción intestinal (1-5% de la dosis), pero con una elevada captación y retención a nivel óseo. Se estima que aproximadamente entre el 20% y el 80% es captado por el hueso y el resto eliminado por el riñón. Su vida media plasmática es de una hora, pero su permanencia una vez captado por el hueso es de años, ya que no son susceptibles de degradación enzimática por las pirofosfatasas óseas.

Hasta la fecha, han sido sintetizados numerosos bifosfonatos, mediante variaciones de los sustituyentes en los carbonos, de primera, segunda y tercera generación. Según su mecanismo de acción se clasifican en dos grandes grupos: A) No nitrogenados (clodronato, etidronato), estructuralmente semejantes al pirofosfato, para su acción deben ingresar en la célula, donde al acumularse inhiben ciertas enzimas intracelulares, con efectos deletéreos en la función y sobrevida del osteoclasto. B) Nitrogenados (pamidronato, alendronato, ibandronato, zolendronato, etc.), ejercen su acción inhibiendo enzimas de la vía del mevalonato, impidiendo de esta manera la biosíntesis de compuestos isoprenoides, esenciales en la regulación de procesos celulares influyentes en la función y sobrevida del osteoclasto. Ambos grupos conllevan a la muerte celular programada del osteoclasto (apoptosis). Los bifosfonatos también pueden actuar indirectamente estimulando la formación de precursores de los osteoblastos, incrementando su número y diferenciación y permitiendo que estas células liberen sustancias que inhiban a los osteoclastos (2). Otros inhiben la producción de interleukina 6.

La diferencia entre los diferentes bifosfonatos está en el margen de seguridad entre su efecto inhibidor de la resorción ósea y el efecto inhibidor de la mineralización, que es de 1_1 para el etidronato y puede llegar a 1000_1 para el alendronato (Tabla I).

Su aplicación más difundida ha sido como inhibidores de la resorción ósea, en enfermedades donde la actividad osteoclástica está exacerbada como: Paget óseo, metástasis de cáncer de mama, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna. Actualmente, diversos bifosfonatos han quedado establecidos y aprobados como tratamiento efectivo para la osteoporosis post-menopáusica y secundaria a otras

causas. También se ha preconizado su empleo en casos de calcificación distrófica, miositis osificante y en la osificación heterotópica, dados sus efectos en ratas sobre la prevención de calcificaciones aórticas, renales y dérmicas inducidas por altas dosis de vitamina D o de las calcificaciónes periarticulares observadas en la artritis experimental. Igualmente se ha utilizado en odontología, tanto para la prevención de los cálculos dentales, como en la periodontitis y en la pérdida del hueso alveolar (3).

En otros campos podrían tener efecto sobre el síndrome de la distrofia simpática refleja, en la osteoartritis, así como en enfermedades del metabolismo óseo hereditario que incluyen la osteogénesis imperfecta, la displasia fibrosa, la mastocitosis sistémica, la displasia fibrosa, la enfermedad de Gaucher, la hiperostosis esternocostoclavicular y la osteopatía hipertrófica (4-6).

Tratamiento de la hipercalcemia con bifosfonatos

Los bifosfonatos son los agentes de elección para el tratamiento inicial y a largo plazo de la hipercalcemia (7). Entre las ventajas de su uso en relación con otros fármacos antirreabsortivos figura su acción más prolongada y pronunciada con mejor tolerancia y margen de seguridad, deben administrarse por vía intravenosa. (Clodronato, 4-6 mg/kg de peso en 2-5 horas durante 3-5 días o Ácido Zoledrónico, 4-8 mg).

Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario con bifosfonatos

Los bifosfonatos en el HPT disminuyen la calcemia y mejoran los parámetros de resorción ósea, elevación transitoria de la PTH al iniciar el tratamiento (8).Se han utilizado los bifosfonatos tanto para el tratamiento de la hipercalcemia aguda en el seno de un HPT como para los casos de carcinoma paratiroideo inoperable. En estos casos de HPT, el efecto sobre la hipercalcemia desaparece rápidamente tras la supresión del tratamiento.

Tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos

Los bifosfonatos tienen un papel relevante en el tratamiento de la osteoporosis, no sólo disminuyendo los marcadores del remodelado óseo a través de su acción antireabsortiva, sino que también aumentan la densidad mineral ósea y sobre todo reducen la incidencia de fracturas osteoporóticas. Los bifosfonatos utilizados y aprobados en España para el

TABLA I . POTENCIA RELATIVA DE LOS Bifosfonatos (P.R.B.) .

Modificación química	Bifosfonato	P.R.B
Primera generación		
	Etidronato	1
	Clodronato	10
Segunda generación		
Grupo amino terminal	Tiludronato	10
	Pamidronato	100
	Alendronato	100 – 1000
Tercera generación		
Lado de cadena cíclica	Risedronato	1000 – 10.000
	Ibandronato	1000 – 10.000
	Zolendronato	1000 – 10.000

tratamiento de la osteoporosis son: **etidronato, alendronato, risedronato y vandronato** (9).

a) El etidronato fue el primer bisfosfonato que se utilizó en clínica, en su indicación para osteoporosis se utilizó de forma cíclica para evitar defectos en la mineralización de hueso.

b) El alendronato preserva la masa ósea en todo el esqueleto y principalmente en aquellas regiones que tienen mayor riesgo de fracturas, no condiciona alteraciones en la mineralización del hueso, es eficaz a dosis de 10 mg/día, se toma diariamente y es bien tolerado (10). La eficacia demostrada de tratamientos con dosis oral de 70 mg de alendronato una vez por semana (11) puede facilitar el cumplimiento del tratamiento. En varones con osteoporosis el alendronato aumenta significativamente la densidad mineral ósea de cadera, y columna, disminuye los marcadores de recambio óseo y la tasa de fracturas.

c) El risedronato preserva la masa ósea en todo el esqueleto y principalmente en aquellas regiones que tienen mayor riesgo de fracturas, no condiciona alteraciones en la mineralización del hueso, se toma diariamente y es bien tolerado, a dosis de 5 mg/día demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales en un 41-49%, la reducción de fracturas no vertebrales fue del 33-39% (muñeca, cadera, húmero, clavícula, pelvis y pierna) (12).

Tratamiento de la hipercalciuria con bifosfonatos

El tratamiento actual de la hipercalciuria aún es controvertido, basado en una dieta baja en sal y restricción de proteínas de origen animal, aumento del ejercicio, tiacidas que favorecerían la reabsorción renal tubular distal de calcio e inhibirían la resorción ósea (13-14), no recomendándose la restricción de calcio ya que puede producir un balance negativo con importantes consecuencias en el metabolismo óseo. En adultos, el uso de bifosfonatos (alendronato sódico) ha mostrado buena respuesta (15).

Efectos secundarios de los bifosfonatos

El efecto colateral descrito con más frecuencia es la intolerancia gastrointestinal para todos los bifosfonatos, incluyendo náuseas, dispepsia, esofagitis e incluso úlcera gastrointestinal, se aconseja su administración con el estómago vacío, 30 minutos antes del desayuno y evitando el decúbito. Los bifosfonatos administrados por vía oral pueden originar hipocalcemias que no son clínicamente significativas excepto en pacientes con hipoparatiroidismo. La administración iv rápida de grandes cantidades de bifosfonatos puede precipitar una insuficiencia renal aguda. A nivel óseo algunos bifosfonatos, especialmente el etidronato, pueden originar inhibición de la mineralización ósea y osteomalacia, por lo que se recomienda su utilización en pautas cíclicas. En estudios experimentales con altas dosis algunos bifosfonatos han mostrado una deficiente reparación de microfracturas y retraso en la consolidación del callo de fractura, aunque no existen datos en humanos (16). Atraviesan la barrera placentaria y afectan al feto, y están contraindicados en embarazo y lactancia.

El objetivo de este trabajo, es analizar el efecto clínico y bioquímico de los bifosfonatos en enfermos con hipercalciuria, osteopenia y litiasis renal.

TABLA II. DISTRIBUCIÓN CASOS DE LITIASIS RENAL.

DIAGNÓSTICO	Nº de Casos
Acidosis tubular renal	5
Osteopenia	7
Enfermedad de Paget ósea	1
Hipercalciuria renal	6
Hiperparatiroidismo primario	2
Hipofosfatasia	3
Hipofosfatemia, vitamina D elevada	1

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo de 1996-2006 hemos tratado 25 casos de litiasis renal recidivante, 14 mujeres y 11 hombres con edades entre 25-74 años, periodo de seguimiento medio de 5 años. El diagnóstico etiológico de la litiasis se relaciona con acidosis tubular renal (ATR), osteopenia, enfermedad de Paget ósea, hipercalciuria renal, hiperparatiroidismo, hipofosfatasia, hipofosfatemia (Tabla II).

En todos los casos se ha realizado tratamiento con alendronato sódico (10 mg/día o 70 mg/semana) y aporte oral de calcio equivalente a 1000-1200 mg/día. En 6 casos de hipercalciuria renal se ha asociado hidroclorotiacida, 50 mg/día y en 5 casos de ATR se ha asociado citrato potásico, 20 mEq/8 horas.

Hemos recogido antecedentes clínicos y terapéuticos por litiasis y realizado estudio bioquímico plasmático (creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, Vitamina D) y de orina (calciuria post-ayuno y en 24 horas) antes de iniciar el tratamiento y durante el periodo de seguimiento cada 6 meses. Densitometría ósea al inicio del tratamiento y a los 2 años. Estudio radiológico y ecográfico renal, cuantificando número de cálculos y masa litiasica inicial, evaluación radiológica y/o ecográfica cada 6 meses.

Analizamos, tolerancia y adherencia al tratamiento, efectos secundarios, efectos bioquímicos en sangre y orina, efectos sobre mineralización ósea y evolución de la actividad litiásica antes y después del tratamiento con alendronato sódico.

RESULTADOS

Todos los pacientes han seguido las recomendaciones de administración del fármaco, han manifestado buena tolerancia y no se han producido efectos secundarios relevantes ni abandonos del tratamiento. La dosis diaria de 10 mg se ha sustituido en todos los casos por la dosis semanal de 70 mg.

Los 5 casos de ATR presentaban al inicio del tratamiento litiasis renal múltiple bilateral, pérdida de masa ósea (T score media -3.2 DE), antecedentes de cólicos renales expulsivos y 2 casos habían sido tratados con litotricia extracorpórea, (Figuras 1 y 2). El tratamiento con alendronato y citrato potásico ha controlado la progresión de la enfermedad litiásica, al inicio del tratamiento con alendronato se observó descenso moderado de la calcemia y fosfatemia, descenso de la calciuria de ayuno y de 24 horas, tras 2 años de tratamiento se observó descenso de la fosfatasa alcalina, calcemia y fosfatemia normal, calciuria de ayuno mínima, 6.6 mg/dl, ha aumentado la densidad mineral ósea (T score media -1.5 DE) y ha disminuido al 50% la masa litiásica inicial.

Los 7 casos de litiasis y osteopenia, presentan antecedentes de litiasis recidivante (2-3 cálculos anuales en los últimos 3 años y nefrocalcinosis en 2 casos) con necesidad de múltiples sesiones de litotricia extracorpórea. El tratamiento con alendronato y aporte oral de calcio ha evitado las recidivas en 5 casos y reduce el número de recidivas en 2 casos (Figuras 3 y 4). Al iniciar el tratamiento se observa descenso moderado de calcio y fósforo en sangre con cifras de PTH normales y calciuria de 12 mg/dl, en 2 casos la asociación de tiacidas normaliza las cifras de fósforo y calcio en sangre, la densidad mineral ósea evoluciona de T score media -2.7 a -1.8 DE.

Los 6 casos de hipercalciuria renal, osteopenia y litiasis recidivante corresponden a 4 enfermos con antecedentes de 3-4 episodios de litiasis en dos años tratados con litotricia extracorpórea, tras iniciar tratamiento con tiacidas y alendronato no se han producido recidivas en 3 casos, el 4º enfermo ha expulsado un cálculo en tres años de evolución. Los otros casos corresponden a 2 mujeres con litiasis papilar y pielocalicial múltiple, tratadas con 10 sesiones de litotricia durante 4 años y paratiroidectomía en un

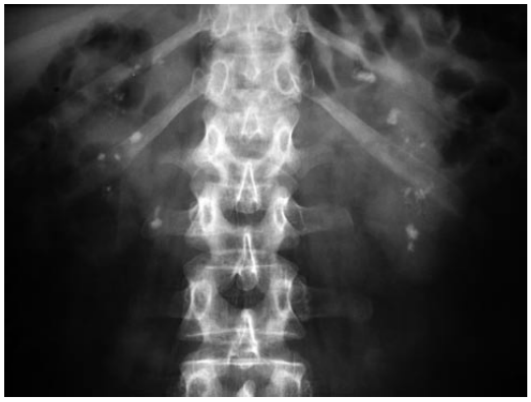


FIGURA 1. Litiasis pielocalicial múltiple bilateral en paciente con ATR.

FIGURA 2. Nefrocalcinosis y litiasis, deformidad cuerpos vertebrales en paciente con ATR completa.

caso por hiperparatiroidismo secundario (Figura 5), tras iniciar tratamiento médico se ha reducido la actividad litógena y la necesidad de nuevas sesiones de litotricia, en 7 años de evolución la masa litiásica se ha reducido al 35%, los parámetros bioquímicos y endocrinos del metabolismo fosfocálcico son normales y ha aumentado la mineralización ósea.

Los 2 casos de HPT, corresponden a una enferma de 74 años que presenta litiasis renal bilateral no obstructiva, se diagnosticó de HPT hipercalcémico (calcemia de 13.5 mg/dl), no aceptó tratamiento quirúrgico, el tratamiento con alendronato mantiene las cifras de calcio en rango de 10.5-11.5 mg/dl, con PTH de 155.2 pg/ml y ha estabilizado la litiasis renal sin aumentar la masa litiásica en tres años. El otro caso corresponde a una mujer de 54 años que presenta litiasis renal izquierda tratada con litotricia y diagnosticada de HPT primario normocalcémico, el tratamiento con bifosfonatos la mantiene asintomática durante 6 años sin cambios bioquímicos ni endocrinos.

Los 3 casos de hipofosfatasia corresponden a tres hombres con historia clínica de litiasis renal bilateral recidivante y osteopenia, que ha requerido tratamiento con litotricia extracorpórea y endoscópica en varios episodios. Tras iniciar tratamiento con alendronato se produce remisión completa de la enfermedad litiásica en 2 casos y mejora la densidad mineral ósea.

El caso de enfermedad de Paget ósea, debutó con litiasis renal derecha que fue tratada con una sesión de litotricia persistiendo litiasis residual, el tratamiento con bifosfonatos ha producido un descenso progresivo de la fosfatasa alcalina, estabilización masa ósea y litiasis residual. El caso de hipofosfatemia y elevación de la vitamina D presenta nefrocalcinosis y antecedentes de cólicos renales expulsivos, la respuesta inicial al tratamiento médico es satisfactoria.

DISCUSIÓN

Actualmente, a pesar de todos los métodos diagnósticos de que disponemos, el 50% de los enfermos se diagnostican de hipercalciuria idiopática (HI); este diagnóstico incluye hipercalciurias absortivas, excretoras y resortivas que no se asocian a una patología definida (hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, hipervitaminosis D, acidosis tubular renal, etc), no obstante es posible que en muchos casos esté relacionada con aumento del turnover óseo (17). La patogenia de la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con HI no está del todo aclarada. Se han señalado un gran número de factores causales, entre los que podemos destacar:

a) Hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio: el hiperparatiroidismo secundario puede observarse como respuesta a un balance negativo de calcio, bien por defecto en la reabsorción tubular en las formas de predominio renal, o bien por una ingesta reducida de calcio. En ambos casos la pérdida de densidad mineral ósea sería secundaria al aumento de resorción ósea favorecida por la PTH (18) y calcitriol (19).

b) Factores nutricionales: Dietas bajas en calcio pue-

FIGURA 3. Litiasis ureteral bilateral obstructiva. Tratada con litotricia extracorpórea y endoscópica

FIGURA 4. Estudio urográfico del paciente figura anterior, 3 años después.

FIGURA 5. Litiasis renoureteral bilateral en paciente con hipercalciuria renal e hiperparatiroidismo secundario, catéter doble jota derecho en la fase de tratamiento con ondas de choque.

den favorecer la osteopenia; además, el exceso en la ingesta de proteínas puede tener un efecto directo sobre la DMO y favorecer la aparición de hipercalciuria, aumentando la acción buffer de hueso debido al intercambio de los iones de calcio por el exceso de iones de hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas de origen animal (19). Experimentalmente se ha visto que la acidosis metabólica no sólo estimula la actividad osteoclástica sino que también inhibiría la osteoblástica. También se ha visto que la ingesta de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio debido a que comparten mecanismos tubulares renales de reabsorción.

c) Citoquinas: En 1990, Pacifici y cols., demostraron la existencia de un aumento de la actividad de la interleuquina-1 B de origen monocitario, que relacionaron, debido a su efecto resortivo, con disminución de DMO observada en pacientes con HI que se mantiene en ayunas (20). La síntesis de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral y el factor estimulante de los granulocitos macrófagos también esta aumentada en la HI (21).

d) Otros factores: Algunos autores han encontrado eliminación urinaria de PGE2 aumentada en la HI (22), lo que se trataría de un fenómeno primario de la enfermedad que podría estimular la síntesis de calcitriol y tener un efecto resortivo a nivel óseo. El uso de inhibidores de PG reduce la calciuria en pacientes con HI. También se ha sugerido que el déficit de fosfato puede tener relación con la disminución de la DMO al estimular la síntesis de calcitriol (23), producen hipofosfatemia la alcalosis respiratoria, diarrea crónica, carbohidratos, alcohol, insulina, hipotiroidismo, hipokaliemia, etc, y perdida renal por fuga tubular de fosfatos.

Se ha observado en diferentes estudios una relación significativa entre osteopenia e hipercalciuria, Audran, M. y Zancheta, J.R. detectan osteopenia hasta en el 55% de los pacientes con hipercalciuria (24,25) con RR= 0.52, $p < 0.001$, y otros autores observan como enfermos con hipercalciuria y litiasis presentan osteopenia y osteoporosis, 54% y 14% respectivamente (24,26). Esta relación no es específica de pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo, si no que también se produce en casos de acidosis metabólica, hipercalciuria renal, hipofosfatemia (26,27). La acidosis metabólica endógena o secundaria a ingesta ácida aumenta la resorción ósea, la pérdida tubular de calcio da lugar a hiperparatiroidismo secundario y la hipercalciuria no dietética en la menopausia se relaciona con litiasis urinaria y osteopenia (28), la hipofosfatemia estimula la producción de calcitriol con lo que aumenta la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. En una serie de 1497 casos, Arrabal, M. y cols. observan que el 38% presentan hipofosfatemia, asociada a hipercalciuria en el 72% que corresponde al 24% de los enfermos con litiasis urinaria (29), Yamakawa y cols. confirman la relación significativa entre alteración del metabolismo del fosfato (30,31), osteopenia y litiasis, $p<0.001$.

Las tiacidas a nivel renal aumentan la reabsorción tubular distal de calcio, por este efecto hipocalciúrico se utilizan en la profilaxis de la litiasis renal cálcica hipercalciúrica (32). El efecto hipocalciúrico de las tiacidas en tratamientos prolongados (18-24 meses) puede tener una acción limitada con posible retorno de la calciuria en algunos casos a niveles previos al tratamiento, sobre todo en las hipercalciurias absortivas, Fernández y cols. observan este efecto limitante en el 25% de los pacientes con recuperación posterior de la acción hipocalciúrica (33) a partir de los 24 meses y sin necesidad de "vacaciones terapéuticas". Hoy se considera a las tiacidas como el tratamiento de elección de la hipercalciuria salvo en la relacionada con hiperparatiroidismo primario (34,35). En un

estudio sobre "Papel de las tiacidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante", se observa como los pacientes que reciben tiacidas presenta menor recurrencia que los del grupo control de forma significativa, con chi-cuadrado experimental de 8.73 (p = 0.003), significación aún mayor en los pacientes con hipercaciuria (p=0.0008). En otro estudio, los autores observan como la eliminación diferida de los fragmentos litiásicos residuales tras la aplicación renal de ondas de choque es mayor en el grupo de pacientes tratados con tiacidas, especialmente si estos presentan hipercalciuria (chi-cuadrado experimental de 20.61, p < 0.0001) (33,36).

El efecto hipocalciúrico de las tiacidas da lugar a un balance positivo de calcio que frena la acción de la PTH y la resorción ósea como se ha demostrado en estudios clínicos (37), Legrout-Gerot, I. y cols. demuestran que el efecto de las tiacias a nivel óseo es similar al obtenido con la administración de calcio y vitamina D (38) sin aumentar el riesgo de litiasis, el tratamiento prolongado con vitamina D puede inducir nefrocalcinosis y litiasis (39). Es evidente que en pacientes con osteoporosis y litiasis si sustituimos la vitamina D por tiacidas manteniendo el aporte normal de calcio, realizamos profilaxis de la recidiva litiásica y mantenemos la mineralización del hueso. El efecto del aporte de calcio y vitamina D o tiacidas sobre la mineralización ósea es limitado y en algunos casos insuficiente por lo que debemos recurrir a otros fármacos.

En la osteoporosis, puede estar indicada la asociación de fármacos antiresortivos, en los enfermos con litiasis renal no se debe utilizar calcitonina. Los difosfonatos por vía oral (Alendronato sódico, 70 mg/semana; Ácido risedrónico, 35 mg/semana) o intravenosa (Ácido zoledrónico) han demostrado su capacidad para prevenir la pérdida de masa ósea, (aumentan un 5% anual la BMD), disminuyen la incidencia de fracturas, la calcemia y la calciuria, por lo que si es necesario puede asociarse calcio y vitamina D para mejorar la masa ósea. Si se produce hipercalciuria, sustituir el calcio y vitamina D por una tiacida (17,40,41).

Senzaki, H. y cols. han demostrado que el alendronato inhibe la formación de microlitos de fosfato cálcico en cultivos celulares (42), Gupta, M. y cols. en un estudio experimental en ratas observan como los bifosfonatos inhiben la formación de cristales de oxalato cálcico en la vejiga sobre una matriz de zinc (43) por su afinidad por el calcio y/o por su efecto hipocalciúrico, Bushinsky, D.A. y cols. han demostrado que el alendronato desciende la sobresaturación urinaria en ratas hipercalciúricas (44). En un estudio clínico, Weisinger, J.R. y cols. observan como pacientes con marcadores de resorción ósea elevados presentan hipercalciuria, el tratamiento con alendronato normaliza los marcadores de resorción ósea y la calciuria, este efecto hipocalciúrico no se observa en pacientes normocalciúricos (15), Ruml, L.A. y cols. en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con resoción ósea aumentada demuestran que el alendronato desciende la calciuria de forma muy significativa frente a los pacientes no tratados, y el índice de formación del oxalato cálcico y fosfato cálcico (45).

Los bifosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de cálculos dentales, calcificación tisular, arterial, cardiaca, renal (46,47), por lo que se han utilizado en el tratamiento de nefrocalcinosis48 y en la prevención de cálculos renales. Bone, H.G. y cols. en 1979 observan que, en un grupo de 12 pacientes con litiasis renal cálcica no seleccionado, el tratamiento con bifosfonatos de primera generación durante 30 meses reduce o suprime de forma muy significativa la producción de nuevos cálculos en 7 casos y no hay cambios en 5 casos, 3 pacientes presentan debilidad y dolor osteomuscular (en 2 de ellos se eleva la fosfatasa alcalina y en el otro paciente se produce osteopenia) (49), los autores reconocen la eficacia del bifosfonato en la prevención de la recidiva de la litiasis cálcica pero ante la no efectividad en algunos pacientes y los efectos adversos referidos, consideran su utilidad clínica limitada (50).

Hoy conocemos que los bifosfonatos deben indicarse en pacientes con osteopenia y litiasis renal hipercalciúrica (51) y que los modernos bifosfonatos no producen osteopenia, Watanabe, Y. y cols. en un ensayo clínico aleatorizado en personas sometidas a inmovilización prolongada demuestran que la administración de pamidronato aumenta la formación de hueso y evita la hipercalciuria y formación de cálculos renales de forma muy significativa frente a los casos de dos grupos control (52), no obstante el tratamiento con bifosfonatos no debe sustituir a otros métodos establecidos en la prevención de la litiasis renal cálcica, como regulación de hábitos dietéticos, aumentar el aporte oral de líquidos, ejercicio físico, citrato, alopurinol, tiacidas.

Nosotros asociamos bifosfonatos a las tiacidas en el tratamiento de la litiasis por hipercalciuria de ayuno PTH independiente cuando se eleva la calcemia y/o detectamos osteopenia-osteoporosis. En pacientes con osteopenia-litiasis e hipercalciuria moderada utilizamos sólo bifosfonatos con aporte oral de calcio y asociamos tiacidas si se produce hipocalcemia-hipofosfatemia o para potenciar el efecto óseo de los bifosfonatos.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. FLEISCH, H.; RUSSELL, R.G.G.; BISAZ, S. y cols.: "The influence of phyrophosphatase analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo". Calcif. Tissue Res., 10: 15, 1968.
2. WATTS, N.B.: "Pharmacology of agents to treat osteoporosis. Bisphosphonates. Mechanism(s) of action". Favus, M.J. ed. Primer on the metabolic bone diseases ad disorders of mineral metabolism, pag. 278-83. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
3. SRIVASTA, T.; ALON, U.S.: "Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren". Clin. Pediatr., 38: 687, 1999.
4. ASTROM, E.; SODERHALL, S.: "Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta". Acta Paediatr., 87: 64, 1998.
5. LANE, J.M.; KHAN, S.N.; O'CONNOR, W.J. y cols.: "Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia". Clin. Orthop., 382: 6, 2001.
6. ADAMI, S.; FOSSALUZZA, V.; GATTI, D. y cols.: "Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome". Ann. Rheum. Dis., 56: 201, 1997.
7. BODY, J.J.; BARTI, R.; BURCKHARDT, P. y cols.: "Current use of bisphosphonates in Oncology". J. Clin. Oncol., 16: 3890, 1998.
8. PARKER, C.R.; BLACKWELL, P.J.; FAIRBAIRN, K.J. y cols.: "Hosking-D-J. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study". J. Clin. Endocrinol. Metab., 87: 4482, 2002.

*9. KARPF, D.B.; SHAPIRO, D.R.; SEEMAN, E. y cols.: "Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis treatment study groups". JAMA, 277: 1159, 1997.

*10. BLACK, D.M.; CUMMINGS, S.R.; KARPF, D.B. y cols.: "Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group". Lancet, 348: 1535, 1996.

11. RIZZOLI, R.; ROUX, C.; GRESPAN, S. y cols.: "Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis". Bone, 28: 94, 2001.
12. REGINSTER, J.; MINNE, H.W.; SORENSEN, O.H. y cols.: "Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group". Osteoporos. Int., 11: 83, 2000.
13. YENDT, E.R.; COHHANIM, M.: "Prevention of calcium stones with thiazides". Kidney Int., 13: 397, 1978.
14. LEMANN, J.R.; GRAY, R.W.; MAIERHOFER, W.J. y cols.: "Hydrochllorothiazide inhibits bone resorption in men depite experimentally elevated serum 1, 25 dihydroxyvitamin D concentrations". Kidney Int., 28: 951, 1985.

**15. WEISINGER, J.R.; ALONZO, E.; MACHADO, C. y cols.: "Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate". Medicina (B. Aires). 1: 45, 1997.

16. JÓDAR JIMENO, E.; MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA, G.; HAWKINS CARRANZA, F.: "Efectos adversos y contraindicaciones de los bifosfonatos". Rapado Errazti, A. Díaz Curiel, M. editores. Bifosfonatos en las enfermedades del metabolismo óseo y mineral, pag. 113-22. FHOEMO. Madrid, 2002.

**17. ARRABAL MARTÍN, M.; GUTIÉRREZ TEJERO, F.; ZULUAGA GÓMEZ, A.: "Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. Litiasis urinaria". Lancina Martín, J.A. Arrabal Martín, M. Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria, pag. 15-50. Editorial Visión Net. Madrid, 2004.

18. FUSS, M.; PEPERSACK, T.; VAN GEEL, J.: "Involvement of low-calcium diet in the reduced mineral content in idiopathic renal stone formers". Calcif. Tissue. Int., 46: 9, 1990.
19. HESS, B.; ACKERMAN, D.; ESSING, M. y cols.: "Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake". J. Clin. Endocrinol. Metab., 80: 1916, 1995.

*20. PACIFICI, R.; ROTHSTEIN, M.; RIFAS, L. y cols.: "Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria". J. Clin. Endocrinol. Metab., 71: 138, 1990.

*21. WEISENGER, J.R.; ALONZO, E.; BELLORIMFONT, E. y cols.: "Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria". Kidney Int., 49: 244, 1996.

22. HENRIQUEZ LA ROCHE.; RODRÍGUEZ ITURBE, B.; PARRA, G.: "Increased urinary excretion of PGE2 in patient with idiopathic hypercalciuria: the role of bone". Kidney Int., 49: 1507, 1996.
23. STEINICHE, T.; MOSEKILDE, L.; CHRISTENSEN, M.S. y cols.: "A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patient with recurrent renal stone formation an idiopathic hypercalciuria". APMIS, 97: 309, 1989.
24. AUDRAN, M.; BATAILLE, P.; SEBERT, J.L. y cols.: "Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-

ray computed tomography and histomorphometry". Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., 58: 747, 1991.
*25. ZANCHETTA, J.R.; RODRIGUEZ, G.; NEGRI, A.L. y cols.: "Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis". Nephron., 73: 557, 1996.
26. CAUDARELLA, R.; VESCINI, F.; BUFFA, A. y cols. "Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors". J. Nephrol., 16: 260, 2003.
27. GIANNINI, S.; NOBILE, M.; SELLA, S. y cols.: "Bone disease in primary hypercalciuria". Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 42: 229, 2005.
**28. TSUJI, H.; UMEKAWA, T.; KURITA, T. y cols.: "Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients". Int. J. Urol., 12: 335, 2005.
29. ARRABAL MARTÍN, M.; MIJÁN ORTIZ, J.L.; JIMÉNEZ VERDEJO, A. y cols.: "Hipofosfatemia, hipercalciuria y litiasis". LXIV Congreso Nacional de Urología. Zaragoza, 26 de mayo de 1999.
30. YAMAKAWA, K.; KAWAMURA, J.: "Analysis of hypophosphatemia in calcium nephrolithiasis". Mol. Urol., 4: 365, 2000.
31. FRIEDLANDER, G.: "Phosphate transport and kidney stones". Bull. Acad. Natl. Med., 189: 309, 2005.
32. CACHAT, F.; BARBEY, F.; DAUDON, M.: "Medical treatment of urinary lithiasis". Rev. Med. Suisse Romande., 124: 461, 2004.
33. FERNÁNDEZ, A.; ARRABAL, M.; GARCÍA, M.J. y cols.: "The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis". Actas Urol. Esp., 30: 305, 2006.
*34. PEARLE, M.S.; ROEHRBORN, C.G.; PAK, C.Y.: "Meta-analysis of randimized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis". J. Endourol., 13: 679, 1999.
*35. TISELIUS, H.G.: "Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease". BJU Int., 88: 158, 2001.
*36. ARRABAL, M.; FERNÁNDEZ, A.; ARRABAL-POLO, M.A. y cols.: "Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides". Urology, 68: 956, 2006.
37. SUAREZ FERNANDEZ, C.; RUILOPE URIOSTE, L.M.: "Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis". An. Med. Interna, 13: 401, 1996.
**38. LEGROUX-GEROT, I.; CATANZARITI, L.; MARCHANDISE, X. y cols.: "Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics". Joint Bone Spine, 71: 51, 2004.
39. JACKSON, R.D.; LACROIX, A.Z.: "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures". N. Engl. J. Med., 354: 669, 2006.
**40. FLEISCH, H.: "Diphosphonates: history and mechanisms of action". Metab. Bone Dis. Relat. Res., 3: 279, 1981.
41. MEYTHALER, J.M.; TUEL, S.M.; CROSS, L.L.: "Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate". Arch. Phys. Med. Rehabil., 74: 316, 1993.
**42. SENZAKI, H.; YASUI, T.; OKADA, A. y cols.: "Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model". Urol. Res., 32: 223, 2004.
43. GUPTA, M.; TUNCAY, O.L.; VALDERRAMA, E. y cols.: "Inhibition of calcium oxalate urolithiasis in a rat model of lithogenesis using bisphosphonates". J. Endourol., 11: 1, 1997.
44. BUSHINSKY, D.A.; NEUMANN, K.J.; ASPLIN, J. y cols.: "Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats". Kidney Int., 55: 234, 1999.
*45. RUML, L.A.; DUBOIS, S.K.; ROBERTS, M.L. y cols.: "Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate". J. Bone Miner. Res., 10: 655, 1995.
46. SKIDER, M.N.; ITOH, M.; IWATSUKI, N. y cols.: "Inhibitory effect of a novel bisphosphonate, TRK-530, on dental calculus formation in rats". J. Periodontol., 75: 537, 2004.
47. VAN DYCK, M.; PROESMANS, W.; VAN HOLLEBEKE, E. y cols.: "Idiopathic infantile arterial calcification with cardiac, renal and central nervous system involvement". Eur. J. Pediatr., 148: 374, 1989.
48. McCREDIE, D.A.; POWELL, H.R.; ROTENBERG, E.: "Diphosphonate therapy in nephrocalcinosis". Br. J. Urol., 48: 93, 1976.
**49. BONE, H.G.; ZERWEKH, J.E.; BRITTON, F. y cols.: "Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards". J. Urol., 121: 568, 1979.
50. VAIDYANATHAN, S.; WATSON, I.D.; JONSSON, O. y cols.: "Recurrent vesical calculi, hypercalciuria, and biochemical evidence of increased bone resorption in an adult male with paraplegia due to spinal cord injury: is there a role for intermittent oral disodium etidronate therapy for prevention of calcium phosphate bladder stones". Spinal Cord., 43: 269, 2005.
51. HEILBERG, I.P.; MARTINI, L.A.; TEIXEIRA, S.H. y cols.: "Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia". Nephron., 79: 430, 1998.
52. WATANABE, Y.; OHSHIMA, H.; MIZUNO, K. y cols.: "Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest." J. Bone Miner. Res., 19: 1771, 2004.

BJUI BJU INTERNATIONAL

Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis

Miguel Angel Arrabal-Polo, Miguel Arrabal-Martin, Tomas de Haro-Munoz*, Victor M. Lopez-Leon, Sergio Merino-Salas, Miguel Angel Ochoa-Hortal‡, Juan Garrido-Gomez†, Clara Lahoz-Garcia and Armando Zuluaga-Gomez

*Urology Department, *Biochemical Department, and †Traumatology Department, San Cecilio University Hospital, Granada, and ‡Traumatology Department, Antequera Hospital, Spain*

Accepted for publication 29 November 2010

Study Type – Aetiology (case control)
Level of Evidence 3b

What's known on the subject? and What does the study add?
Hypercalciuria is related with bone mineral density loss.

This study demonstrates the relationship between recurrent calcium nephrolithiasis and bone mineral density loss and their correlation with bone markers.

OBJECTIVES

- To show that a relationship exists between the loss of bone mineral density (BMD) and calcium renal lithiasis and that bone remodelling markers correlate with changes in BMD.
- It is possible that many cases hypercalciuria are related to the increase of bone turnover and the predominance of bone resorption phenomena.

PATIENTS AND METHODS

- The present study comprised a transversal investigation in three groups: group O, without lithiasis; group A, with a single episode of lithiasis; and group B, with relapsed calcium renal lithiasis.
- An analysis was made of body mass index; abdominal X-ray and/or urography and renal ultrasonography; osteocalcin and β-crosslaps bone markers; calcium and citrate concentrations in the urine; and femur and spinal column bone densitometry.
- The results were analyzed by analysis of variance and Pearson's correlation coefficient.

RESULTS

- Patients with relapsed calcium renal lithiasis present a greater BMD loss than those in the O or A groups.
- Densitometry: T-score femur −0.2 group O, −0.5 group A, −1.2 group B ($P = 0.001$); T-score column −0.6 group O, −0.6 group A, −1.3 group B ($P = 0.05$).
- A statistically significant negative correlation exists between values of β-crosslaps and T-score femur ($R = -0.251$; $P = 0.009$) and T-score column ($R = -0.324$; $P = 0.001$); thus, a higher concentration of β-crosslaps was accompanied by a lower value of the T-score and a greater loss of BMD.
- A positive relationship is observed between β-crosslaps and osteocalcin ($R = 0.611$; $P < 0.001$) and between calciuria and cocient β-crosslaps/osteocalcin ($R = 0.303$; $P = 0.001$).

CONCLUSIONS

- A statistically significant relationship is shown between the loss of BMD and relapsed calcium renal lithiasis.
- Determination of bone remodelling markers (i.e. osteocalcin and β-crosslaps) facilitates the diagnosis of osteopaenia/osteoporosis in these patients.

KEYWORDS

calcium lithiasis, bone density, bone remodelling markers, bone densitometry

INTRODUCTION

Renal calcium lithiasis has a multifactorial origin with respect to alterations in phosphocalcic metabolism, deficits of crystallization inhibitors, and anatomic factors, etc. Some studies [1,2] have reported a relationship between the loss of bone mineral density (BMD), hypercalciuria and renal lithiasis. At present, despite all the diagnostic methods at our disposal, 50–60% of patients are diagnosed with idiopathic hypercalciuria (IH) unrelated to a defined pathology (primary hyperparathyroidism, tubular renal acidosis, etc); nevertheless, it is possible that, in many cases, the hypercalciuria is related to an increase in bone renewal and a predominance of resorption phenomena over those of bone formation [1,2].

The pathogeny of the loss of BMD in patients with IH is unclear. The defective tubular re-absorption of calcium with secondary hyperparathyroidism or defective tubular re-absorption of phosphate with hypophosphataemia and the increase of

© 2011 THE AUTHORS

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

synthesis of vitamin D could explain the osteopaenia observed in some patients with calcium lithiasis, although a reduced mineral content of bone is also found in patients with calcium renal stones without hyperparathyroidism or hormonal alterations secondary to hypophosphataemia alterations [3]; these cases can be related to other hormonal alterations in calcium metabolism [4], nutritional factors, cytokines [5,6], prostaglandins, etc. Intact parathyroid hormone (iPTH) and vitamin D are the two main hormones responsible for metabolism of calcium and phosphorous. PTH normally increases when there is hypocalcaemia and its function is to increase bone resorption and renal tubular reabsorption of calcium. For its part, vitamin D increases the intestinal absorption of calcium and phosphorous. In recent years, studies have defended the clinical and genetic relationships of calcium lithiasis with bone demineralization phenomena as a result of alterations in the *CLDN14* gene, with this being the primary cause of hypercalciuria and therefore favouring the formation of urinary lithiasis [7]; the study of bone remodelling can be useful in the early detection of an increase in bone resorption in these patients [2]. The cycle of bone remodelling consists of three sequential phases: a period of resorption, a transitory period and a period of formation. The determination of bone formation markers and resorption provides data on the physiopathology of the osteopaenia/osteoporosis [3]. The formation markers are products derived from osteoblastic activity, such as alkaline phosphatase, osteocalcin and propeptides of type I carboxy collagen and aminoterminals. Osteocalcin is the most abundant noncollagen protein of the bone matrix, is synthesized by the osteoblast, and is specific to the bone tissue, and its plasma levels also reflect the osteoblastic activity [8]. During bone resorption calcium and collagenous, bone is liberated; the by-products of type I collagen, amino telopeptides and carboxitermal β-crosslaps are considered to be specific markers of bone resorption [9,10]. β-crosslaps is an α-1 carboxiterminal octapeptide of type I collagen and its determination was shown to have a lower biological variability in serum compared to urine [11]. BMD can be studied indirectly through simple radiography or by the dual energy absorption X-ray technique in the spinal column and hip [12]. The study of β-crosslaps, alkaline phosphatase and osteocalcin markers, as well as the dual energy absorption X-ray technique, allows us to evaluate BMD and also determine whether it is altered in patients with recurrent relapsed calcium renal stones.

The present study aimed to show that: (i) there is a relationship between BMD loss and calcium renal lithiasis and (ii) bone remodelling markers correlate with changes in BMD.

PATIENTS AND METHODS

GROUPS

We have undertaken a transversal study, including a control group, comprising 135 patients from a general urology clinic and a specialist stone clinic from 2007 to 2009, who were distributed in three groups.

Group O

This group comprised 45 patients aged 25–60 years without renal lithiasis from Granada who were sent to our general department.

Group A

This group comprised 45 patients aged 25–60 years with one period of calcium renal lithiasis between 5–20 mm from Granada, Almeria and Jaen who were sent to our lithiasis department.

Group B

This group comprised 45 patients aged 25–60 years with relapsed calcium renal lithiasis between 5–20 mm from Granada, Almeria and Jaen who were sent to our lithiasis department.

Lithiasis is considered as recurring where there are two or more unrelated episodes of lithiasis in 1 year (i.e. one or more recurrent episode in a year). In group A, 17 patients had spontaneously passed a stone and 28 needed extracorporeal shock wave lithotripsy or ureteroscopy.

EXCLUSION CRITERIA

These included patients aged >60 years or <25 years, congenital bone pathology, congenital renal pathology, hyperparathyroidism, illness related to intestinal inflammation, tubular renal acidosis, biphosphonate treatment, hormonal substitution therapy, thiazide treatment, potassium citrate treatment, treatment with corticoids, and treatment with calcium and vitamin D.

METHODOLOGY

An anamnesis and physical examination was carried out on each patient, as well as weight, height, body mass and blood pressure measurements. At the start of the study, a simple abdominal X-ray and/or i.v. urography and ultrasonography were carried out with the aim of classifying patients into groups.

Subsequently, blood and urine biochemical analyses were performed, together with densitometry tests of the femur and the lumbar vertebrae area of the spinal column.

Blood tests

These included urea, creatinine, uric acid, sodium, potassium, chorine, calcium, phosphorous, iPTH, alkaline phosphatase, osteocalcin (determined by chemiiluminescence in an automatic analzer: LIAISON-Osteocalcin; Diasorin, Stillwater, Vercelli, Italy) and β-crosslaps (determined by an electrochemiluminescence immunoassay in an Elecsys automatic analyzer: Modular Analytics E170; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Urine tests

These included density and pH.

24-h urine test

These included diuresis, creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chlorine, phosphorous and citrate.

Bone densitometry

This was carried out by dual energy X-ray absortiometry with the Hologic QDR 4500 (Hologic, Bedford, MA, USA).

STATISTICAL ANALYSIS

A comparative analysis of results was carried out between groups using ANOVA, applying Pearson's correlation coefficient for values of β-crosslaps in relation to bone densitometry, values of the β-crosslaps/osteocalcin quotient in relation to values of urinary

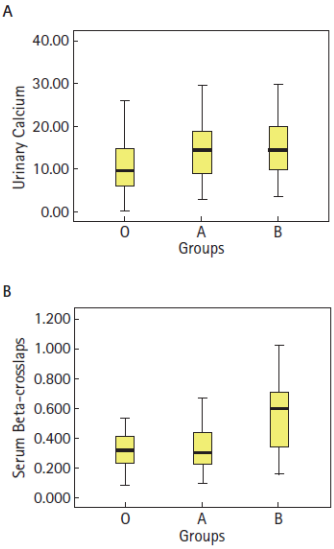
© 2011 THE AUTHORS
BJU INTERNATIONAL © 2011 BJU INTERNATIONAL

TABLE 1 Data obtained from the analysis of the variables in the groups and the differences when comparing the results by ANOVA

Variable	Group O	Group A	Group B	*P*
Sex	23 M; 22 W	24 M; 21 W	24 M; 21 W	0.835
Age (years)	48.7 ± 12.5	44.3 ± 11.8	46.1 ± 10.9	0.287
Body mass index (kg/m^2)	27.4 ± 3.2	27.7 ± 2.8	28.1 ± 2.9	0.827
Creatinine (mg/dL)	0.91 ± 0.23	0.85 ± 0.15	0.88 ± 0.13	0.210
Calcium serum (mg/dL)	9.2 ± 0.4	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.5	0.461
Phosphorous serum (mg/dL)	3.1 ± 0.5	3 ± 0.6	3 ± 0.5	0.461
iPTH serum (pg/dL)	44.5 ± 19	49.2 ± 16.7	60.5 ± 29.3	0.006*
Osteocalcin serum (ng/mL)	13.9 ± 5.9	13.9 ± 5.5	18 ± 6.7	0.012*
β-crosslaps serum (ng/mL)	0.351 ± 0.18	0.367 ± 0.23	0.551 ± 0.23	0.000*
B-crosslaps/osteocalcin	0.025 ± 0.01	0.028 ± 0.14	0.032 ± 0.012	0.07†
eGFR (mL/min)	112.90 ± 36.58	124.67 ± 37.42	120.72 ± 31.14	0.257
Calcium urine (mg/dL)	10.4 ± 6.4	14.6 ± 7.1	15.9 ± 8.4	0.005*
Citrate urine (mg/dL)	47.31 ± 33.17	47.21 ± 29.61	32.56 ± 28.26	0.151
BD femur (T-score)	−0.3 ± 0.9	−0.6 ± 0.6	−1.2 ± 0.9	0.001*
BD lumbar vertebrae (T-score)	−0.6 ± 1.3	−0.7 ± 1	−1.4 ± 1.2	0.04*

**Statistically significant (P ≤ 0.05). †Significant differences using Student's t-test between group O and group B (P = 0.01). BD, bone densitometry; eGFR, excretion GFR; iPTH, intact paratohormone; M, Men; W, women.*

FIG. 1. (A) Box plot where the median and the distribution of β-crosslaps are represented by groups. In group O, the median is 0.322 ng/mL; in group A, it is 0.302 ng/mL; and, in group B, it is 0.593 ng/mL. (B) Box plot showing the median and distribution of calciuria. In group O, the median is 9.6 mg/dL; in group A, it is 14.3 mg/dL; and, in group B, it is 14.4 mg/dL



calcium, and values of β-crosslaps in relation to values of osteocalcin. Epidat, version 3.1 (Dirección Xeral de Saúde Pública, A Coruña, Spain), and SPSS, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), were used for the statistical analysis. A graphical representation was achieved using point and box plot diagrams.

ETHICS

The study was presented to the hospital's ethics committee and approved for implementation without any changes in its structure. Patients provided their informed consent to participate in the study.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

A total of 135 patients (71 men and 64 women) participated in the present study. Group O comprised 23 men and 22 women; group A comprised 24 men and 21 women; and group B comprised 24 men and 21 women. There was no statistically significant difference between the groups with respect to their sex distribution ($P = 0.835$). The mean age of the patients was 48.7 years in group O, 44.3 years in group A and 46.1 years in group B, with no statistically significant differences between them ($P = 0.287$). There were no statistically significant differences between the groups with respect to body mass index (BMI, kg/m^2) ($P = 0.287$) (Table 1).

BIOCHEMICAL ANALYSIS

Blood tests

We found no statistically significant differences with respect to calcium and phosphorous concentrations in the blood between groups, although we did find differences for osteocalcin, β-crosslaps and PTHi. Osteocalcin concentrations were 13.9 ng/mL in groups O and A and 18 ng/mL in group B ($P = 0.012$). The mean β-crosslaps concentration was 0.351 ng/mL in group O, 0.367 ng/mL in group A and 0.551 ng/mL in group B ($P < 0.01$) (Fig. 1A). The quotient that relates β-crosslaps with osteocalcin was not found to be statistically significant when compared in general terms, although there were differences between group O (0.025) and group B (0.032) by Student's *t*-test ($P = 0.01$) (Table 1).

Urine tests

We found statistically significant differences between the groups with respect to calciuria concentrations. The mean calciuria concentration of group O was 10.4 mg/dL, whereas that of group A was 14.6 mg/dL and that of group B was 15.9 mg/dL, with statistically significant differences existing between the latter ($P = 0.005$) (Fig. 1B). Taken as a whole, there were no statistically significant differences in the mean citrate concentrations (47.31 mg/dL in group O, 47.21 mg/dL in group A and 32.56 mg/dL in group B) ($P = 0.151$) (Table 1).

Bone densitometry

When comparing the data obtained from the T-score of the bone densitometries between the three groups, patients with relapsed calcium renal lithiasis presented a greater loss of BMD than those who had suffered a single episode of lithiasis or the control group. The mean T-score of the femur densitometry was −0.2 in group O, −0.5 in group A and −1.2 in group B ($P = 0.001$), whereas, for the lumbar vertebrae densitometry, the T-score was −0.6 in group O, −0.6 in group A and −1.3 in group B ($P = 0.05$) (Table 1).

© 2011 THE AUTHORS
BJU INTERNATIONAL © 2011 BJU INTERNATIONAL

By applying Pearson's *R* coefficient, we analyzed the relationship between β-crosslaps values and T-score values for femur and lumbar vertebrae bone densitometries; the relationship between calciuria and β-crosslaps/osteocalcin values; the relationship between β-crosslaps and osteocalcin values; and the relationship between osteocalcin and the T-score values for the femur and lumbar vertebrae bone densitometries. There was statistically significant negative correlation between the β-crosslaps and the femur T-score ($R = -0.251$; $P = 0.009$) (Fig. 2A) and the lumbar vertebrae T-score ($R = -0.324$; $P = 0.001$) (Fig. 2B); therefore, the higher the concentration of β-crosslaps, the lower the T-score and the higher level of BMD loss. We found a statistically significant positive relationship between β-crosslaps and osteocalcin ($R = 0.611$; $P < 0.001$) (Fig. 3A), as well as between calciuria and β-crosslaps/osteocalcin quotient ($R = 0.303$; $P = 0.001$) (Fig. 3B). There was a statistically significant negative correlation between osteocalcin and the femur T-score ($R = -0.405$; $P < 0.01$) and the lumbar vertebrae T-score ($R = -0.279$; $P = 0.008$).

FIG. 2. (A) Dot graph showing the negative correlation between β-crosslaps and T-score levels of the body mass index (BMI) of the femur. (B) Dot graph showing the negative correlation between β-crosslaps and T-score levels of the BMI of the lumbar vertebrae.

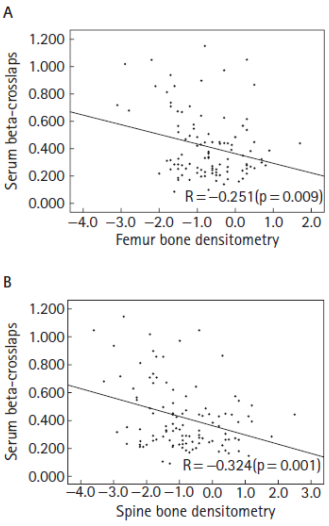
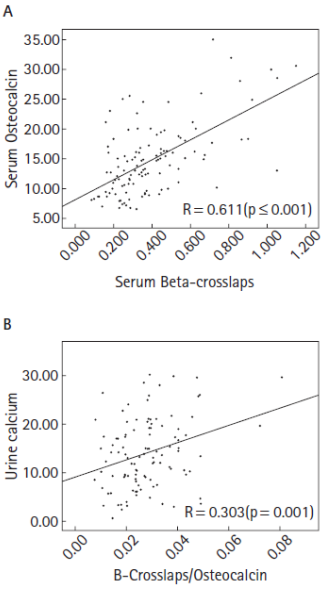


FIG. 3. (A) Dot graph showing the positive correlation between osteocalcin and β-crosslaps. (B) Dot graph showing the positive correlation between calciuria and β-crosslaps/osteocalcin.



DISCUSSION

The relationship between osteopaenia/osteoporosis and calcium renal lithiasis is recognized in different studies [13,14]. In the present study, we observed that the relationship is more significant in the case of relapsed calcium renal lithiasis; Audran *et al.* [13] and Zancheta *et al.* [14] detected osteopaenia in up to 55% of patients with hypercalciuria and other studies report that patients with hypercalciuria and lithiasis present osteopaenia and osteoporosis [3–12]. This relationship has a multifactorial origin: hormonal and metabolic alterations that produce a loss of bone mass and lithiasis, such as hyperparathyroidism, hypophosphataemia and metabolic acidosis; as well as alterations in renal function, such as tubular loss of calcium or phosphorous and tubular renal acidosis, which produce lithiasis and loss of bone mass. Jaeger *et al.* [15] reported a relationship between the loss of bone mass and lithiasis without hypercalciuria, so that it is evident that there is a reciprocal relationship between lithiasis and bone mass loss that needs to be established in each patient. In the present study, we observed a loss of BMD and an increase of remodelling bone markers in patients with relapsed calcium renal lithiasis.

Various studies have indicated that up to 60% of patients with calcium lithiasis present hypercalciuria and studies report a loss of BMD in kidney stone sufferers who have hypercalciuria [12], although osteopaenia has also been found in normocalcemic patients [16]. In a group of 196 calcium lithiasis cases, Caudarella *et al.* [17] observed osteopaenia in 54% and osteoporosis in 14%, with only 21.7% presenting hypercalciuria. In a group of normocalcemic patients with calcium lithiasis, Tugcu *et al.* [18] observed osteoporosis in 11.3% and osteopaenia in 65.4% compared to 20% osteopaenia in the control group; the patients with lithiasis presented hyperoxaluria in 26% of the cases, hypocitraturia in 15.3%, hyperuricosuria in 6%, hypocitraturia and hyperoxaluria in 8.6% and, in 44%, the urine composition was normal. With these results, Tugcu *et al.* [18] showed that there was a severe loss of bone mass in normocalcemic patients with calcium renal lithiasis. In a study by Peris *et al.* [19], it was observed that idiopathic osteoporosis is the most frequent cause of masculine osteoporosis; in these cases, and in their family history, the association of osteoporosis and hypercalciuria is frequent. The most frequent causes of secondary osteoporosis in males include therapy with corticoids, hypogonadism and alcoholism [19].

In a group of patients aged <15 years with hypercalciuria and/or lithiasis, Schwaderer *et al.* [20] observed a relationship between the increase of BMI and the loss of BMD, reprting osteopaenia in 42.6% of children with hypercalciuria and 54.1% of children with renal lithiasis. In children with IH, Penido *et al.* [2] observed higher concentrations of PTHi and calciuria and lower concentrations of citraturia compared to the control group, which is similar to the results obtained in the present study. The values for cross-linked *N*-telopeptides of type I collagen were higher in the group with hypercalciuria, which is related to a greater loss of BMD compared to the control group, such that the determination of bone resorption markers is recommended for the early diagnosis of osteopaenia in these types of patient [2]. In the present study, we used β-crosslaps as markers of bone resorption levels, finding a negative correlation between these levels and

© 2011 THE AUTHORS
BJU INTERNATIONAL © 2011 BJU INTERNATIONAL

the femur and lumbar vertebrae bone densitometry parameters. García-Nieto *et al.* [21] reported that children with IH and a reduction in the BMD present higher concentrations of osteocalcin, suggesting a relationship between the latter and the lumbar vertebrae densitometric parameters, which is in agreement with the present study. In the present study, we also observed a negative correlation between osteocalcin and BMD values in the femur and lumbar vertebrae in patients with recurrent calcium nephrolithiasis; in patients with recurrent calcium lithiasis, there was increased bone remodelling with a predominance of the resorptive phase as shown by the ratio of β-crosslaps/osteocalcina.

We consider that the determination of bone remodelling markers (i.e. osteocalcin and β-crosslaps) helps in the early diagnosis of the loss of BMD in patients with relapsed calcium renal lithiasis. In these cases, treatment of the lithiasic illness and osteopaenia/osteoporosis should be considered depending on the BMD, BMI, diet and sex, as well as the urinary excretion of calcium, oxalate, uric acid and citrate [18–22]. Treatment with sodium alendronate improves osteoporosis [1] and reduces the precipitation of calcium phosphate [23,24] and can be monitored by β-crosslaps plasma measurements.

As a result of the findings obtained in the present study, we recommend the investigation of BMD by the dual energy absorption X-ray technique and bone markers in patients with relapsed renal calcium lithiasis (i.e. two or more episodes in a year of calcium oxalate or calcium phosphate). Medical treatment depends on the type of analytical alteration existing in these patients. If there is an elevation of iPTH, hyperparathyroidism should be ruled out. In the case of osteopaenia/osteoporosis with hypercalciuria but not hyperparathyroidism, thiazide and bisphosphonate treatment is indicated. If there is osteopaenia/osteoporosis without hypercalciuria, treatment with bisphosphonates is indicated. Potassium citrate may be added in these patients if they have hypocitraturia [1].

In conclusion, in the present study, we show a significant relationship between the loss of BMD and relapsed calcium renal lithiasis. The determination of the bone remodelling markers (i.e. osteocalcin and β-crosslaps) is related to changes in BMD and helps in the diagnosis of osteopaenia/osteoporosis in this group of patients. We recommend such a study in patients with relapsed calcium lithiasis

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all of the Urology Department of San Cecilio University Hospital, as well as the Lithiasis and Lithotripsy Unit. No financial support was received for the present study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1 **Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A.** The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. *Arch Esp Urol* 2007; **60**: 745–54
2 **Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF.** Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 133–9
3 **Trinchieri A.** Bone mineral content in calcium renal stone formers. *Urol Res* 2005; **33**: 247–53
4 **Hess B, Ackermann D, Essig M, Takkinen R, Jaeger P.** Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 1916–21
5 **Pacifici R, Rothstein M, Rifas L *et al.*** Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 138–45
6 **Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E *et al.*** Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996; **49**: 244–50
7 **Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V *et al.*** Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet* 2009; **41**: 926–30
8 **Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD.** Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 255–64
9 **Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S *et al.*** Serum crosslaps one step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998; **44**: 2281–9
10 **Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y *et al.*** Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999; **14**: 792–801
11 **Christgau S, Bjarnason NH, Rigault MY *et al.*** Intra-individual variation and response to antiresorptive therapy assessed by bone resorption measurements with the serum crosslaps one step ELISA. *Ligand Assay* 1998; **3**: 200–5
12 **Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S.** Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int* 2004; **72** (Suppl. 1): 17–9
13 **Audran M, Bataille P, Sebert JL *et al.*** Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-ray computed tomography and histomorphometry. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; **58**: 747–50
14 **Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR.** Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996; **73**: 557–60
15 **Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C.** Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 1525–32
16 **Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E.** A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; **159**: 654–7
17 **Caudarella R, Vescini F, Buffa A *et al.*** Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; **16**: 260–6
18 **Tugcu V, Ozbek E, Aras B, Ozbay B, Islim F, Tasci AI.** Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. *Urol Res* 2007; **35**: 29–34

© 2011 THE AUTHORS
BJU INTERNATIONAL © 2011 BJU INTERNATIONAL

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

19 **Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A *et al.*** Aetiology and clinical characteristics of maleosteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin Exp Rheumatol* 2008; **26**: 582–8
20 **Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM.** Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2209–14
21 **García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD.** Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**: 578–83
22 **Tsuji H, Umekawa T, Kurita T *et al.*** Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. *Int J Urol* 2005; **12**: 335–9
23 **Yasui T, Itoh Y, Okada A *et al.*** Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urol Int* 2009; **83**: 226–9
24 **Freundlich M, Alon US.** Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2215–20

Correspondence: Miguel Angel Arrabal-Polo, Camino de Ronda Street 143, PC: 18003, Granada, Spain.
e-mail: arrabalp@ono.com

Abbreviations: **BMD**, bone mineral density; **BMI**, body mass index; **IH**, idiopathic hypercalciuria; **iPTH**, intact parathyroid hormone.

EDITORIAL COMMENT

BONES AND STONES

Metabolic abnormalities in stone formers are common, but these have to be sought to be detected. Hypercalciuria, (despite a normal serum calcium), is the most common metabolic abnormality in patients with calcium kidney stones [1] – in this article, Arrabal-Polo and colleagues draw urologists' attention to the consequences for bones, as well as for recurrent stones, that such a finding brings.

They demonstrated that patients with recurrent stones had a greater loss of Bone Mineral Density (BMD) than those with a single episode, who in turn had greater loss than non stone formers. These findings correlated with evidence of increased bone turnover, with a greater increase in serum markers of bone resorption than of osteoblastic new bone formation.

A number of studies have shown an association between hypercalciuria and reduction in BMD, including a fourfold higher incidence of a first fracture in kidney stone patients than in controls [2] and a 40% risk of reduced BMD in female stone patients with hypercalciuria, especially after the menopause [3]. Negative calcium balance in stone formers may be exacerbated by a slight metabolic acidosis (which is associated with a diet rich in animal protein [4]) and the possibility they have a low calcium diet in the false hope of reducing future stone formation [1].

Like stone formation, loss of bone mineral density is multi-factorial. It is not clear whether their association is primarily a primary bone disorder resulting in hypercalciuria, manifested by kidney stones as a consequence. Alternatively, primary hypercalciuria may result in bone demineralisation. Finally, reduced renal acidification capacity (however mild) may result in 'bone buffering', hypercalciuria and reduced bone density. Bones and stones are undeniably linked: indeed, medical treatment with potassium citrate and thiazide diuretics to reduce the risk of recurrent stones also improves BMD in patients with hypercalciuria [5].

The take home message must therefore be firstly to seek and find metabolic abnormalities in recurrent stone formers, and secondly to manage these patients within an appropriate multi-disciplinary setting.

Daron Smith and Chris Laing,
Stone and Endourology Unit UCL Centre for Nephrology, University College Hospital, London Royal Free Hospital, London, UK

REFERENCES

1 **Worcester EM, Coe FL.** New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; **28**: 120–32
2 **Heilberg IP, Weisinger JR.** Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; **15**: 394–402
3 **Tsuji H, Umekawa T, Kurita T *et al.*** Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. *Int J Urol* 2005; **12**: 335–9
4 **Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S.** Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int* 2004; **72** (Suppl. 1): 17–9
5 **Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD.** Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol* 2003; **169**: 465–9

© 2011 THE AUTHORS
BJU INTERNATIONAL © 2011 BJU INTERNATIONAL

Endourology and Stones

Biochemical Determinants of Severe Lithogenic Activity in Patients With Idiopathic Calcium Nephrolithiasis

Miguel Angel Arrabal-Polo, Miguel Arrabal-Martin, Tomas de Haro-Muñoz, Antonio Poyatos-Andujar, Francisco Palæo-Yago, and Armando Zuluaga-Gomez

OBJECTIVE To analyze the biochemical alterations in plasma and the urine determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis.

METHODS We performed a cross-sectional study of 120 patients divided into 2 groups: group 1, 60 patients without nephrolithiasis; and group 2, 60 patients with severe and/or recurrent calcium nephrolithiasis. In all patients, a study of renal function, calcium metabolism, and bone remodeling markers, and a study of the lithogenic factors were performed in urine after fasting and in 24-hour urine samples.

RESULTS We observed greater values for phosphorus in group 1 than in group 2 ($P = .03$). Also, we found greater values for intact parathyroid hormone ($P = .01$), osteocalcin ($P = .000$), and β-crosslaps ($P = .000$) in group 2 than in group 1. In the 24-hour urine samples, significant differences were found between groups 1 and 2 in calciuria (11.7 vs 17.4 mg/dL; $P = .000$), citraturia (50.6 vs 33.5 mg/dL; $P = .002$), calcium/creatinine quotient (0.14 vs 0.20; $P = .001$), calcium/citrate quotient (0.05 vs 0.13; $P = .04$), and calcium/creatinine quotient after fasting (0.09 vs 0.16; $P = .000$).

CONCLUSION We consider the determinants of severe and/or recurrent calcium lithiasis to be hypercalciuria and hypocitraturia and a calcium/citrate quotient >0.06. As risk markers we can consider phosphatemia <2.9 mg/dL, phosphate/chlorine quotient >35, alkaline phosphatase >80 U/L, intact parathyroid hormone >60 pg/mL, osteocalcin >16 ng/mL, β-crosslaps >0.400 ng/mL, and β-crosslaps/osteocalcin quotient >0.028. UROLOGY xx: xxx, xxxx. © 2011 Elsevier Inc.

Urolithiasis is a common pathologic process with an incidence of 0.5%-1% and a prevalence of 5%-10%, with racial and geographic differences. Calcium oxalate and calcium phosphate lithiasis is detected in 70%-75% of the cases, and its formation is related to alterations in phosphocalcic metabolism, hyperoxaluria, hyperuricosuria, a deficit of crystal precipitation inhibitors, alterations in urine pH, and anatomic factors.[1,2]

The classic concept of 24-hour hypercalciuria is not enough to detect temporary minimal hypercalciuria that could be the origin of a nucleation. In contrast, the calciuria parameter (in kilograms of body weight per day) is not indicative of urine supersaturation. In the origin of a calculus, the permanent or intermittent supersaturation of calcium in the urine could be more relevant than global hypercalciuria. Urine calcium concentrations >15 mg/dL are considered to produce crystal formation.[1] Altogether 50% of patients are diagnosed with idiopathic hypercalciuria. This diagnosis includes absorptive, excretory, and resorptive hypercalciuria not associated with specific pathologic findings (ie, primary hyperparathyroidism, sarcoidosis, hypervitaminosis D, renal tubular acidosis); however, it is possible that, in many cases, the hyypercalciuria is related to an increase in bone turnover. Bone turnover can be measured by the increase of markers in bone formation (osteocalcin) or bone resorption (β-crosslaps) and a relationship has been found between bone mineral density loss and calcium stone formation.[3,4]

The amount of oxalate in the urine, at any point, is 10 times more important in calcium oxalate nucleation than the amount of calcium, phosphate, or uric acid. Most excreted oxalate comes from the endogenous synthesis of ascorbic acid and glyoxylate, only 10%-15% comes from the diet. Oxalate absorption is greater in patients with hypocalcemic diets, inflammatory bowel disease, and short bowel syndromes.[5] Renal tubular acidosis, diseases resulting in chronic diarrhea and/or enteric hyperoxaluria, hypokalemia, hyperprotein diets, and so forth are causes of acidosis. In acidosis, tubular reabsorption of citrate increases, its synthesis decreases, and the level of urinary citrate is reduced.[6] Thus, 26% of patients with

From the Departments of Urology and Biochemistry, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

Reprint requests: Miguel Angel Arrabal-Polo, M.D., Department of Urology, San Cecilio University Hospital, Camino de Ronda Street 143, 4F, Granada 18003 Spain. E-mail: arrabalp@ono.com

Submitted: April 18, 2011, accepted (with revisions): July 9, 2011

© 2011 Elsevier Inc.
All Rights Reserved

0090-4295/xx/$36.00
doi:10.1016/j.urology.2011.07.1382

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

calcium lithiasis present with hyperuricosuria, and 27% of hypercalciuria cases are associated with hyperuricosuria.[7]

The urine biochemical alterations can be of renal or prerenal origin, because of exogenous agents (ie, habits, diet, drugs, bacteria, virus) or endogenous agents (ie, endocrine, metabolic, immunologic, tubulopathy), which can be classed under the denomination of systemic diseases related to urolithiasis, including endocrine and metabolic, immunologic and tubulopathy, bone and digestive diseases, diet, intoxication, and lithogenic drugs.[1-8]

The purpose of the present report was to analyze the biochemical alterations in the plasma and urine as determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis.

MATERIAL AND METHODS

Study Subjects

We performed a cross-sectional study of 120 patients who had been included in a unique cohort from East Andalucia to study the relationship between urine and plasma markers and severe or recurrent calcium nephrolithiasis. These patients were divided into 2 groups. Group 1 included 60 patients aged 25-60 years without lithiasis, and group 2, included 60 patients aged 25-60 years with severe and/or recurrent calcium nephrolithiasis.

We considered severe lithogenic activity to include multiple lithiasis and/or lithiasis mass >3 cm^2 or bilateral lithiasis or severe recurrence (2 episodes in 2 years or >2 in 5 years). The control group was patients with neither stone disease nor urologic pathologic findings related to urinary lithiasis formation. The calculi composition in group 2 was calcium oxalate monohydrate in 12, calcium oxalate dihydrate in 16, calcium oxalate monohydrate and dihydrate in 14, and oxalate and calcium phosphate in 18 patients.

The inclusion criteria were age 25-60 years and the absence of lithiasis for group 1 (control group) and the presence of calcium lithiasis and severe lithogenic activity for group 2. The exclusion criteria for both groups was known lithogenic disease, digestive, endocrine-metabolic, congenital bone, or acquired established diseases, and active treatment with specific nutrition therapy, calcium, vitamin D, thiazides, bisphosphonates, or allopurinol.

The hospital ethics committee approved the present study, and all the patients were informed about the analytic study.

Study Variables

The study was performed using measurements from the following parameters in blood and urine samples. The clinical parameters included age, weight, height, body mass index (BMI), systolic arterial pressure, and diastolic arterial pressure. From the plasma samples, we evaluated the levels of creatinine, urea, uric acid, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, proteins, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase), intact parathyroid hormone (iPTH), osteocalcin, β-crosslaps, β-crosslaps/osteocalcin, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and chlorine/phosphorus ratio. The 24-hour urine samples were evaluated for diuresis, creatinine clearance, creatinine, urea, sodium, potassium, calcium, phosphorus, microalbuminuria, microalbuminuria/creatinine, uric acid, chlorine, oxalate, citrate, 24-hour calciuria, 24-hour phosphaturia, 24-hour citraturia, 24-hour oxaluria, 24-hour uricosuria, tubular reabsorption of phosphate, and the calcium/creatinine, calcium/citrate, oxalate/creatinine, oxalate/citrate, calcium/oxalate quotients. The urine samples taken after fasting were evaluated for pH, density, calcium/creatinine quotient, and sediment.

Statistical Analysis

The variables were evaluated for statistical significance using the Student *t* test, chi-square test, and Pearson correlation analysis. In addition, a graphic representation of the most significant results was performed. We considered the differences to be statistically significant if $P \leq .05$. The analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, for Windows (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

The mean age of the subjects in group 1 was 49.5 years and was 46 years in group 2. The difference was not statistically significant ($P = .15$).

In the plasma levels of the analyzed variables, we found statistically significant differences for phosphorus, iPTH, osteocalcin, β-crosslaps. The phosphorus value was 3.2 mg/dL in group 1 and 2.29 mg/dL in group 2 ($P = .03$), The iPTH was 45.2 pg/dL in group 1 and 55.5 pg/dL in group 2 ($P = .01$), and osteocacin was 14.1 ng/dL in group 1 and 17 ng/dL in group 2 ($P = .005$). The β-crosslaps value was 0.036 ng/dL in group 1 and 0.507 ng/dL in group 2 ($P = .000$). The β-crosslaps/osteocalcin quotient was 0.024 in group 1 and 0.031 in group 2 ($P = .001$), and the chlorine/phosphate quotient was 32.9 in group 1 and 36.1 in group 2 ($P = .032$). The linear correlation between the levels of iPTH and 1,25-dihydroxyvitamin-D was negative ($r = -0.603$, $P = .002$). For the remaining plasma results, we did not observe statistically significant differences. The analyzed variables in the 24-hour urine samples revealed statistically significant differences between the 2 groups in the following parameters: calciuria (group 1, 11.7 mg/dL; group 2, 17.4 mg/dL; $P = .000$), 24-hour calciuria (group 1, 208.1 mg; group 2, 298.7 mg; $P = .000$), citraturia (group 1, 50.6 mg/dL; group 2, 33.5 mg/dL; $P = .002$), 24-hour citraturia (group 1, 943.2 mg; group 2, 591 mg; $P = .002$), calcium/creatinine quotient in 24-hour urine (group 1, 0.14; group 2, 0.20; $P = .001$), and calcium/citrate quotient (group 1, 0.05; group 2, 0.13; $P = .04$; Table 1).

The calcium/creatinine ratio after overnight fasting was also significantly greater statistically in group 2 than in group 1 (0.09 in group 1 vs 0.16 in group 2; $P = .000$).

We performed a correlation study between the bone marker levels and urinary calcium excretion, with a linear relationship between β-crosslaps and calciuria ($R = 0.300$; $P = .001$), β-crosslaps and calcium/creatinine quotient in urine after fasting ($R = 0.495$; $P = .000$), β-crosslaps and calcium/creatinine quotient in 24-hour urine ($R = 0.214$; $P = .02$), and osteocalcin and calcium/

Table 1. Serum and urine parameters studied

Variable	Group 1	Group 2	*P* Value
Age (y)	49.53 ± 10.14	46.07 ± 12.06	.15
BMI (kg/m^2)	28.32 ± 6.62	27.68 ± 4.66	.64
Serum parameters			
Glucose (mg/dL)	98 ± 20.37	95.89 ± 24.52	.61
Urea (mg/dL)	37.21 ± 10.55	33.96 ± 8.23	.06
Creatinine (mg/dL)	0.89 ± 0.20	0.89 ± 0.14	.81
Uric acid (mg/dL)	5.35 ± 1.33	5.23 ± 1.20	.62
Protein (g/dL)	7.55 ± 0.48	7.43 ± 0.51	.16
Sodium (mEq/L)	141.60 ± 2.22	141.51 ± 2.41	.85
Potassium (mEq/L)	4.55 ± 0.42	4.47 ± 0.50	.36
Chlorine (mEq/L)	102.37 ± 2.73	102.54 ± 3.17	.75
Calcium (mg/dL)	9.23 ± 0.43	9.34 ± 0.54	.19
Phosphorus (mg/dL)	3.20 ± 0.51	2.98 ± 0.59	.03
Alkaline phosphatase (U/L)	64.05 ± 20.92	72.74 ± 32.22	.08
iPTH (pg/mL)	45.21±17.09	55.53 ± 25.37	.01
Osteocalcin (ng/mL)	14.18 ± 5.04	17 ± 5.57	.005
β-Crosslaps (ng/mL)	0.336 ± 0.156	0.507 ± 0.218	.000
β-Crosslaps/osteocalcin	0.024 ± 0.008	0.031 ± 0.013	.001
1,25-(OH)2-D (ng/mL)	18.76 ± 2.64	22.54 ± 8.99	.38
Chlorine/phosphorus	32.95 ± 6.66	36.13 ± 9.02	.032
Urine parameters			
pH	6.24 ± 0.76	6.27 ± 0.58	.76
Diuresis (mL)	1932.08 ± 745.57	1909.11 ± 701.87	.86
Creatinine clearance (mL/min)	118.57 ± 38.12	122.67 ± 42.34	.23
Sodium (mEq/L)	105.73 ± 50.81	115.69 ± 43.70	.26
Potassium (mEq/L)	44.17 ± 24.37	40.81 ± 19.55	.41
Calcium (mg/dL)	11.76 ± 6.65	17.45 ± 9.27	.000
Calciuria 24-h sample (mg)	208.11 ± 117.24	298.71 ± 136.09	.000
Phosphate (mg/dL)	54.99 ± 26.64	54.62 ± 25.75	.94
Phosphaturia 24-h sample (mg)	920.36 ± 291.98	951.26 ± 387.69	.63
Uric (mg/dL)	36.76 ± 21.52	35.56 ± 15.50	.73
Uricosuria 24-h sample (mg)	635.79 ± 362.35	610.06 ± 206.49	.63
Oxalate (mg/dL)	1.8 ± 0.94	1.88 ± 0.87	.65
Oxaluria 24-h sample (mg)	35.01 ± 33.78	35.54 ± 22.31	.64
Citrate (mg/dL)	50.63 ± 31.98	33.45 ± 25.66	.002
Citraturia 24-h sample (mg)	943.26 ± 732.09	591.08 ± 413.88	.002
Magnesium (mg/dL)	5.92 ± 3.12	5.61 ± 2.31	.23
Calcium/creatinine (fasting)	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.04	.000
Calcium/creatinine (24 h)	0.16 ± 0.08	0.21 ± 0.08	.000
TPR (%)	81.59 ± 7.43	81.05 ± 6.84	.68
Calcium/citrate	0.05 ± 0.14	0.13 ± 0.23	.047
Oxalate/creatinine	0.28 ± 0.26	0.24 ± 0.15	.29
Oxalate/citrate	0.11 ± 0.27	0.14 ± 0.21	.49
Calcium/oxalate	0.81 ± 0.68	1.55 ± 3.07	.10

BMI, body mass index; iPTH, intact parathyroid hormone; TPR, tubular reabsorption of phosphates.

creatinine quotient in urine after fasting (R = 0.230; *P* = .01; Figs. 1 and 2). These results demonstrated a significant association between increased bone turnover and increased urinary calcium excretion.

To differentiate and stratify the lithogenic risk using the plasma and urine markers, we established a series of discriminant values that allowed us to determine using the level of certain parameters the risk of severe and/or recurrent calcium lithiasis (Table 2).

COMMENT

Urolithiasis has a high and increasing incidence over time, and about 50% of the patients will develop another episode within 5 years. We can control recurrence with adequate medical care.[9] Metabolic and clinical assessments have allowed us to control lifestyle habits, diet, and lithogenic drug use and to diagnosis severe disease[10] early (eg, endocrine, metabolic, degenerative, neoplasia). A metabolic assessment is recommended when the patient is free of calculi or after removal, to avoid bias owing to the incorporation of the lithogenic components from the calculus.[11] We performed a baseline study on an outpatient basis without altering the subjects regular diet and without a calcium restrictive diet to avoid the increase in oxalate absorption with a low calcium diet. We determined the calcium/creatinine quotient in the urine after an overnight fast.

After analyzing the results from the serum determinations, a significant difference was observed in phosphatemia (3.2 mg/dL in the control group vs 2.98 mg/dL

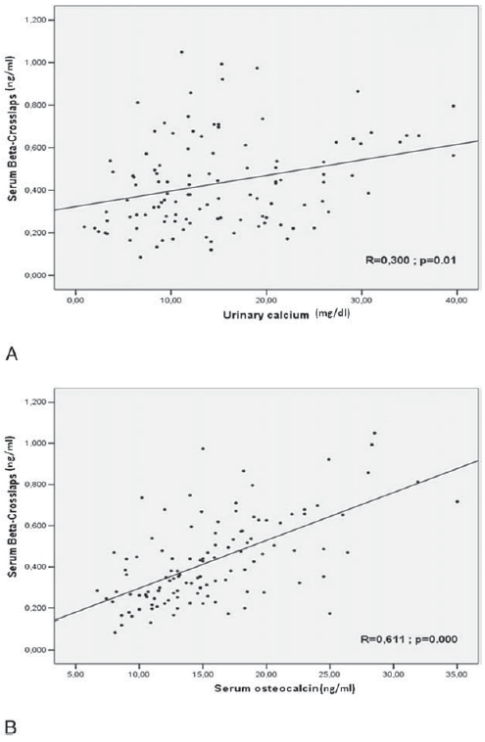


Figure 1. **(A)** Correlation between serum β-crosslaps and urinary calcium. **(B)** Correlation between markers of bone resorption and bone formation (serum β-crosslaps vs osteocalcin).

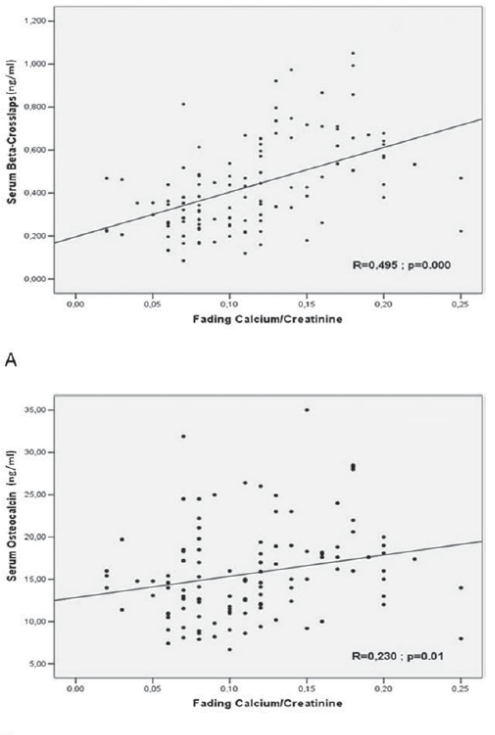


Figure 2. **(A)** Linear correlation between serum β-crosslaps and fasting calcium/creatinine in urine. **(B)** Linear correlation between serum osteocalcin and fasting calcium/creatinine in urine.

in the severe/recurrent calcium lithiasis group).[12] These results coincide with those observed by other investigators in patients with calcium lithiasis, possibly related to a less primary or secondary tubular reabsorption of phosphate that can modify the phosphocalcium metabolism.[13] In the present study, no differences were found in tubular reabsorption of phosphate; however, in the patient group (group 2), the iPTH, β-crosslap, and osteocalcin levels and chlorine/phosphate quotient were significantly high. Therefore, we recommend research into possible incipient normocalcemic hyperparathyroidism or tubular leak of phosphate, if we detect phosphatemia <2.9 mg/dL or chlorine/phosphate >35 or high iPTH. In 5% of the patient group, normocalcemic primary hyperparathyroidism was detected. Glucose and sweetener intake (sorbitol, xilitol) causes hypophosphatemia, hypercalciuria, and hyperoxaluria.[14,15] Jarrar et al[16] observed a relationship with hypophosphatemia, hypercalciuria, and hyperuricosuria in patients with calcium lithiasis but did not find any differences in the 1,25-dihydroxyvitamin-D levels between the control and patient groups. Although the 1,25-dihydroxyvitamin-D level decreased with age in the control group, it did not in patients with calcium lithiasis formation, suggesting an increasing sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin-D in those with calcium lithiasis formation.[16] Other investigators consider vitamin D to be an important hormone in the pathogenesis of recurrent calcium nephrolithiasis resulting in increases in the urinary excretion of calcium and phosphorus.[17] In our study, the mean 1,25-dihydroxyvitamin-D levels were greater in those with calcium nephrolithiasis, although the differences with the group without lithiasis were not significant. However, 15% patients in group 2 presented with low 1,25-dihydroxyvitamin-D levels that correlated with an increase in iPTH levels.

In the urinary parameters, we found significant differences in the calciuria levels (group 1 vs group 2, 11.7 mg/dL vs 17.4 mg/dL, respectively; $P < .0001$), citraturia (group 1 vs group 2, 50.6 mg/dL vs 33.5 mg/dL, respectively; $P = .002$), calcium/creatinine quotient in urine after fasting (group 1 vs group 2, 0.09 vs 0.16, respectively; $P < .0001$), calcium/creatinine quotient in 24-hour urine (group 1 vs group 2, 0.14 vs 0.20; $P = .001$), and calcium/citrate quotient (group 1 vs group 2, 0.05 vs 0.13, respectively; $P = .04$). In the study by Netelenbos et al[18] of 284 patients with nephrolithiasis, 21.5% pre-

Table 2. Discriminant value in principal parameters between groups 1 and 2

Variable	Discriminant Value	Group 1 (%)	Group 2 (%)	*P* Value
Serum phosphorus (mg/dL)	<2.9			.006
Yes		22.8	46.8	
No		78.2	53.2	
AP (U/L)	>80			.03
Yes		14	30.6	
No		86	69.4	
iPTH (pg/mL)	>60			.006
Yes		8.9	29	
No		91.1	71	
Osteocalcin (ng/mL)	>16			.001
Yes		23.2	53.2	
No		76.8	46.8	
β-Crosslaps (ng/mL)	>0.400			.000
Yes		26.3	64.5	
No		73.7	35.5	
Calciuria (mg/dL)	>12.5			.007
Yes		35.8	61.3	
No		64.2	38.7	
Calciuria 24-h sample (mg)	>200			.000
Yes		45.3	80.6	
No		54.7	19.4	
Citraturia (mg/dL)	<30			.006
Yes		26.9	50.8	
No		73.1	49.2	
Citraturia 24-h sample (mg)	<500			.018
Yes		28.8	50.8	
No		71.2	49.2	
Calcium/creatinine (fading)	>0.11			.000
Yes		28.3	72.6	
No		71.7	27.4	
Chlorine/phosphorus	>35			.004
Yes		21	45.9	
No		79	54.1	
Calcium/creatinine 24-h sample	>0.16			.000
Yes		30.2	71	
No		69.8	29	
Calcium/citrate	>0.06			.001
Yes		17.3	45.9	
No		82.7	54.1	
β-Crosslaps/osteocalcin	>0.028			.000
Yes		25	62.9	
No		75	37.1	

AP, alkaline phosphatase; iPTH, intact parathyroid hormone.

sented with recurrent or active lithiasis. In the patients with hypercalciuria and hypocitraturia and recurrence, the odds ratio was 2.5. In contrast, recurrence in patients with a family history of lithiasis, the odds ratio was 0.38. However, the presence of hyperuricosuria, hyperoxaluria, and low-volume diuresis had no influence on severe or recurrent lithogenic activity in the study by Netelenbos et al[18] or in our study.

A high calcium/citrate ratio is a risk factor for recurrence in patients with lithiasis. In the study by Whalley et al,[19] a high calcium/citrate quotient was observed in patients with recurrent calcium lithiasis, without racial differences. Among the black patients, a greater increase in iPTH and vitamin D was observed, and among the white patients, a greater influence from dietary factors with renal, absorptive hypercalciuria, and medium dietary hyperoxaluria was observed.[19] No significant differences were found in the plasma levels of calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase, but the levels of PTH and calcitriol were perceptibly greater in the black patients than in the white patients ($P < .03$). The predominance of metabolic risk factors was similar for both groups, but the incidence of renal or absorptive hypercalciuria and dietary hyperoxaluria was 2.5-3 times more common in white patients, possibly related to protein, refined sugar consumption, or greater sodium chloride excretion.[20,21]

The calcium increase and plasma phosphate decrease, along with greater urinary excretion of calcium, is generally an indicator that can identify patients with primary hyperparathyroidism among those with calcium stone formation. However, according to Parks et al,[22] in some patients it is difficult to establish a diagnosis despite several years of follow-up. These patients present with calculi enriched with calcium phosphate, although in most, calcium oxalate is predominant,[22] and, therefore,

calculus analysis will not provide the differential diagnosis.[23] In our study, a chlorine/phosphate quotient of >35 was detected in 49.5% of the patients with idiopathic calcium lithiasis compared with 21% in the control group. The iPTH level was >60 pg/mL in 29% versus 8.9%, alkaline phosphatase level was >80 U/L in 30.6% versus 14%, osteocalcin level was >16 ng/mL in 53.2% versus 23.2%, and the β-crosslap level was >0.400 ng/mL in 64.5% versus 26.3% in the lithiasis group versus the control group.

Significant linear relationships were found between β-crosslaps and osteocalcin with the calciuria and calcium/creatinine quotients, in particular with the increasing fasting calcium/creatinine quotient. These results indicate that the fasting calcium/creatinine quotient is a urinary marker of increased bone turnover in patients with calcium nephrolithiasis.

No significant differences were observed in the oxaluria value and calcium/oxalate quotient. These results contrast with the important role attributed to oxalate in the formation of calcium oxalate. We should note that a normocalcemic diet can correct the absorptive component of hyperoxaluria[14]; nonetheless, the number of patients with oxaluria >1.5 mg/dL was greater in the patient group.

We found very significant differences in the 24-hour citraturia level, with 73.12% of the control group and 50.8% of the patients presenting with citraturia >30 mg/dL, citraturia lower than this discriminant. A calcium/citrate quotient >0.006 was found in 45.9% of the patients versus 17.3% of the control group. Many studies have confirmed the role of hypocitraturia in recurrent lithiasis,[19,20] as well as the effect of citrate prophylaxis.[24,25] Some researchers have reported magnesium to have an inhibitor effect in calcium oxalate precipitation.[26] In our study, no significant differences were observed between the 2 groups, although no patient from the control group presented with hypomagnesuria.

A greater BMI is considered a risk factor for nephrolithiasis. However, the relationship between BMI and the urinary excretion of lithogenic factors is not yet clear. In the present study, we found no relationship between the BMI and severe or recurrent calcium lithiasis. Taylor and Curhan[27] did not observe any relationship between the BMI and urinary supersaturation of calcium oxalate, concluding that the positive association between BMI and urinary excretion of calcium is probably a result of differences in the consumption of salt and proteins from animal sources. The greater incidence of nephrolithiasis in obese people can be explained by the increase in uric acid lithiasis.[27] Negri et al,[28] in a group of obese patients with calculus formation, observed an increase in the excretion of oxalate and uric acid and a significant decrease in male urinary pH, but no changes were described for the excretion of calcium, citrate, or magnesium. We have not found differences in the levels of proteins, cholesterol, triglycerides, and uric acid in plasma nor in the urinary excretion of phosphates, urea, and uric acid between the group of patients with recurrent calcium lithiasis and the control group.

CONCLUSIONS

We believe the determinants for severe and/or recurrent calcium lithiasis are hypercalciuria and hypocitraturia, and a calcium/citrate quotient of >0.06. The levels of calciuria >12.5 mg/dL or 200 mg/24 hours were detected in 60%-70% of the patients, and 72.6% of the patients presented with fasting hypercalciuria (calcium/creatinine quotient in the night urine sample after fasting >0.11). We believe the risk markers include phosphatemia <2.9 mg/dL, chlorine/phosphate quotient >35, alkaline phosphatase >80 U/L, iPTH >60 pg/mL, osteocalcin >16 ng/mL, β-crosslaps >0.400 ng/mL, and β-crosslaps/osteocalcin quotient >0.028. A linear relationship was found between osteocalcin and β-crosslaps with calciuria and the calcium/creatinine quotient. We recognize that the risk factors for the formation of urolithiasis include family history, dietary factors, lifestyle habits with low physical activity, lithogenic drug use, and systemic disease (ie, hyperparathyroidism, osteoporosis, digestive diseases). However, the study of both calculus and lithogenic factors is essential to introduce preventive measures to control recurrence in most patients.[8-30]

References

1. Arrabal-Martín M, Fernandez-Rodríguez A, Arrabal Polo MA, et al. Estudio de factores fisico-químicos en pacientes com litiasis renal. *Arch Esp Urol.* 2006;59:583-594.
2. Grases-Freixedas F, Conte-Visús A, Costa-Bauzá A, et al. Tipos de cálculos renales: relación con la bioquímica urinaria. *Arch Esp Urol.* 2001;54:861-871.
3. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Muñoz T, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* Epub 2011 May 9.
4. Moreira Guimars Penido MG, Moreira-Lima E, Santuari Parizotto Marino V, et al. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:133-139.
5. Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:927-949.
6. Hammar ML, Berg GE, Larsson L, et al. Endocrine changes and urinary citrate excretion. *Scand J Urol Nephrol.* 1987;21:51-53.
7. Sorensen CM, Chandhoke PS. Hyperuricosuric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:915-925.
8. Arrabal-Martín M, Valle Díaz de la Guardia F, Jiménez Pacheco A, et al. Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos. *Arch Esp Urol.* 2007;60:745-754.
9. Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000;27:203-213.
10. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res.* 2002:17(suppl 2):N87-N94.
11. Laube N, Pullmann M, Hergarten S, et al. Influence of urinary stones on the composition of a 24-hour urine sample. *Clin Chem.* 2003;49:281-285.
12. Yamakawa K, Kawamura J. Analysis of hypophosphatemia in calcium nephrolithiasis. *Mol Urol.* 2000;4:365-370.
13. Muezzinoglu T, Gumus B, Sener E, et al. The diagnostic value of the phosphate levels in serum and 24-hour urine samples in pa-

tients with recurrent renal stone disease. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36:368-372.
14. Rodgers A, Bungane N, Allie-Hamdulay S, et al. Calciuria, oxaluria and phosphaturia after ingestion of glucose, xylitol and sorbitol in two population groups with different stone-risk profiles. *Urol Res.* 2009;37:121-125.
15. Curham GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993;328:833-838.
16. Jarrar K, Amasheh RA, Graef V, et al. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin-D, calcium and uric acid in urinary stone formers. *Urol Int.* 1996;56:16-20.
17. Shakhssalim N, Roohi Gilani K, Parvin M, et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)(2) vitamin D3, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol Res.* 2011;39:1-7.
18. Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol.* 2005;63:188-192.
19. Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC, et al. Lithogenic risk factors in normal black volunteers, and black and white recurrent stone formers. *BJU Int.* 1999;84:243-248.
20. Schwille PO, Schmiedl A, Manoharan M. Is calcium oxalate nucleation in postprandial urine of males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis related to calcium phosphate nucleation and the intensity of stone formation? Studies allowing insight into a possible role of urinary free citrate and protein. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:283-293.
21. Schwille PO, Wipplinger J. Idiopathic recurrent calcium urolithiasis (IRCU): an acid meal challenge uncovers inappropriate pH of postprandial, fasting and daily urine: a cross-sectional study of male patients providing insight into post- and pre-load urinary stone substances, crystallization risk, presence of stones, renal transport and systemic metabolic factors. *Eur J Med Res.* 2008;13:332-342.
22. Parks JH, Coe FL, Evan AP, et al. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int.* 2009;103:670-678.
23. Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:927-949.
24. MacDougall L, Taheri S, Crofton P. Biochemical risk factors for stone formation in a Scottish paediatric hospital population. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:125-130.
25. Jiménez-Verdejo A, Arrabal-Martín M, Miján-Ortiz JL, et al. Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria. *Arch Esp Urol.* 2001;54:1036-1046.
26. Akinci M, Esen T, Koçak T, et al. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis: I. Rationale of urinary magnesium, citrate, pyrophosphate and glycosaminoglycan determinations. *Eur Urol.* 1991;19:240-243.
27. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:905-915.
28. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, et al. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res.* 2008;36:303-307.
29. Anderson RA. A complementary approach to urolithiasis prevention. *World J Urol.* 2002;20:294-301.
30. Karagülle O, Smorag U, Candir F, et al. Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx-urolithiasis. *World J Urol.* 2007;25:315-323.

Alendronato e hipercalciuria resortiva

Alendronate and resorptive hypercalciuria

Sr. Editor:

La hipercalciuria resortiva se define por la presencia de un cociente calcio/creatinina postayunas de 9 horas mayor de 0,11, junto con reabsorción tubular de fosfatos disminuida y normo o hipercalcemia[1]. Asociadas a esta hipercalciuria pueden presentarse alteraciones en la densidad mineral ósea (osteopenia/osteoporosis)[2]. El uso de alendronato en animales de experimentación demostró un descenso significativo en la excreción de calcio urinario y como consecuencia de ello un marcado descenso de la sobresaturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico[3]. En humanos, la administración de 10 mg/día de alendronato durante un año demostró su eficacia en pacientes con hipercalciuria idiopática, provocando un descenso significativo en la excreción de calcio urinario, pero sin embargo la calciuria no se modifica de forma significativa en pacientes normocalciúricos tratados con este fármaco[4]. Además el alendronato usado como monoterapia o bien en asociación con tiazidas o indapamida también ha demostrado un beneficio en pacientes con osteoporosis e hipercalciuria, ya que disminuye la excreción de calcio urinario y mejora la densidad mineral ósea[2,5]. Incluso en los niños, la aplicación de otros bifosfonatos como el ácido zoledrónico, de mayor potencia que el alendronato, ha demostrado su eficacia, normalizando la excreción de calcio urinario y mejorando la densidad mineral ósea[6].

Nos gustaría presentar brevemente nuestra experiencia con 30 pacientes diagnosticados de hipercalciuria resortiva normocalcémica (calcio/creatinina postayunas de 0,17) y osteopenia. Tras el tratamiento con alendronato sódico 70 mg/semana, al año se realiza nuevo control analítico en el que observamos un descenso estadísticamente significativo del calcio/creatinina postayunas hasta 0,14; p = 0,004. Además hemos observado un descenso en la calciuria global medida en mg/dl, desde 16,7 en el inicio del tratamiento hasta 13,4 al año del mismo (p = 0,008). La tolerabilidad al tratamiento hasta el momento ha sido excelente sin presentarse efectos adversos ni falta de adherencia al tratamiento (tabla 1).

Si observamos nuestros resultados con respecto a los que existen en la literatura actualmente, podemos ver que nuestra serie tiene una proporción de hombres y mujeres similares (14:16, respectivamente), con una media de edad de 49,9 años (población joven), y que el tratamiento con alendronato sódico semanal reduce en apenas un año de forma muy significativa los niveles de calcio urinario y el cociente calcio/creatinina. Estos resultados corroboran lo presente en la actualidad en la literatura, tanto en animales de experimentación como en mujeres posmenopáusicas o pacientes con normo/hipercalciuria.

Tabla 1
Relación de variables del metabolismo fosfocálcico al inicio y tras un año de tratamiento con alendronato en pacientes con hipercalciuria resortiva y osteopenia

	Basal	Al año de terapia	p
Calciuria (mg/dl)	16,7	13,4	0,008
Calcio/creatinina ayunas en orina	0,17	0,14	0,004
Fosfaturia (mg/dl)	50,2	50,8	0,899
Calcio sérico (mg/dl)	9,3	9,2	0,509
Fósforo sérico (mg/dl)	3,1	3	0,101
PTHi sérica (pg/ml)	54,5	56,8	0,421
Vitamina D sérica (U/l)	21,1	23,8	0,449
Osteocalcina sérica (ng/ml)	15,1	13,8	0,083
B-crosslaps sérico (ng/ml)	0,588	0,225	0,000

Pensamos que el tratamiento con alendronato sódico abre una nueva vía terapéutica en pacientes con hipercalciuria y pérdida de masa ósea con propensión a la formación de litiasis renal cálcica. Además tiene la ventaja de que puede usarse como monoterapia o bien asociarse a tiazidas para disminuir más rápidamente y en más cantidad la excreción de calcio urinario[7].

Bibliografía

1. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. Arch Esp Urol 2006;59:583–94.
2. Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. El tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos. Arch Esp Urol 2007;60:745–54.
3. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. Kidney Int 1999;55:234–43.
4. Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martínez V, et al. Papel del hueso en la fisiopatología de la hipercalciuria idiopática: efecto del amino-bifosfonato alendronato. Medicina (B Aires) 1997;57(Suppl1):45–8.
5. Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Siccardi V, Palummeri E, et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1472–7.
6. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. Pediatr Nephrol 2008;23:2215–20.
7. Arrabal-Martín M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Polo MA, García-Ruiz MJ, Zuluaga-Gómez A. Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides. Urology 2006;68:956–9.

Miguel Angel Arrabal-Polo*, Miguel Arrabal-Martin y Armando Zuluaga-Gomez

Unidad de Litiasis, Servicio de Urología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: arrabalp@ono.com (M.A. Arrabal-Polo).

doi:10.1016/j.medcli.2011.03.007

Urol Res
DOI 10.1007/s00240-011-0441-3

ORIGINAL PAPER

Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones?

Miguel Angel Arrabal-Polo · Miguel Arrabal-Martin · Antonio Poyatos-Andujar · Encarnacion Cardenas-Grande · Sergio Merino-Salas · Armando Zuluaga-Gomez

Received: 9 August 2011 / Accepted: 23 November 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Osteoporosis and osteopenia are an important endocrine-metabolic disease that affect women and men from a certain age and it has a high risk and health cost. The aim of this short communication is to show that fasting calcium/creatinine ratio in patients with calcium stones is a marker of bone resorption.We studied 180 patients with renal stones with calcium composition and the relationship of them between the calcium/creatinine in urine after 8 h of fasting with bone densitometry (T-score) and values of bone resorption marker β-crosslaps (ng/ml). The Pearson correlation test was applied for the analysis of linear correlations between quantitative variables.We have observed a statistically significant positive linear correlation between the fasting calcium/creatinine and serum and β-crosslaps ($R = 0.534$, $p < 0.0001$) and a statistically significant negative linear correlation between fasting calcium/creatinine and T-score of bone densitometry in hip ($R = -0.237$, $p = 0.002$), femoral neck ($R = -0.217$, $p = 0.009$) and lumbar spine ($R = 0.292$, $p = 0.001$).The fasting ratio calcium/creatinine in urine is associated with increased levels of β-crosslaps marker and therefore may be useful as a marker of bone resorption in these patients.

M. A. Arrabal-Polo (✉) · M. Arrabal-Martin · S. Merino-Salas · A. Zuluaga-Gomez
Department of Urology, San Cecilio University Hospital, Camino de ronda street, 143, 4F, Granada, Spain
e-mail: arrabalp@ono.com

A. Poyatos-Andujar
Department of Biochemical, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

E. Cardenas-Grande
Department of Traumatology, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

Published online: 04 December 2011

Keywords Calcium stones · Bone density · Fasting calcium/creatinine · Bone resorption marker

Introduction

Osteoporosis and osteopenia are an important endocrine-metabolic disease that affect women and men from a certain age and it has a high risk and health cost, hence the importance of adequate diagnostic and screening to facilitate the secondary prevention and treatment of this pathology [1]. The diagnosis of bone mineral density loss is carried out by bone densitometry [2, 3], which allows that patients are classified as normal, osteopenia, osteoporosis or established osteoporosis [4]. In addition to the diagnosis by densitometry, the increase bone activity can be measured by analyzing blood or urine markers of bone remodeling, including β-crosslaps, plasmatic marker of bone resorption [5]. Bone mineral density loss is present in patients with recurrent calcium kidney stones, who also show higher levels of specific markers of bone resorption and 24 h urinary calcium than patients without calcium kidney stones [6]. Other studies have found bone disorders and bone mineral density loss in patients with idiopathic hypercalciuria [7] and fasting hypercalciuria [8].

The aim of this short communication is to show that fasting calcium/creatinine ratio in patients with calcium stones is a marker of bone resorption.

Patients and methods

We studied 180 patients with renal stones with calcium composition and the relationship of them between the calcium/creatinine in urine after 8 h of fasting with bone densitometry (T-score) and values of bone resorption marker

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

Table 1 Correlation study between fasting urine calcium/creatinine with T-score bone densitometry, β-crosslaps bone resorption marker and age

	Fasting urine Calcium/Creatinine
Hip T-score densitometry	R = −0.237 (p = 0.002)
Neck femur T-score densitometry	R = −0.217 (p = 0.009)
Lumbar spine T-score densitometry	R = −0.292 (p = 0.001)
Serum β-crosslaps	R = 0.534 (p = <0.0001)
Age	R = 0.06 (p = 0.44)

Application of Pearson correlation test with statistically significant results if $p < 0.01$

β-crosslaps (ng/ml). We have analyzed, in two samples of fasting urine and serum analytics, the mean values of urine calcium/creatinine and serum β-crosslaps (determined by the "ECLIA" method, or electrochemiluminescence immunoassay, in an Elecsys MODULATOR ANALYTICS E170 automatic analyzer, Roche Diagnostics), besides studying the standardized values (T-score) of bone mineral density in the hip, femoral neck and lumbar spine with bone mineral densitometry (BMD) that was obtained using dual energy X-ray absorptiometry with Hologic QDR 4500 equipment.

A statistical analysis of the results was performed by applying the Student's t test and binary logistic regression, obtaining results through the OR and a 95% confidence interval. The Pearson correlation test was applied for the analysis of linear correlations between quantitative variables. The normality of the variables was checked by applying the Kolmogorov–Smirnov test, and the analysis of variance was checked with the Levene test. We established statistical significance when $p \leq 0.01$. The statistical analyses were performed with the program SPSS 17.0 for Windows.

Results

The mean age of patients included in the study was 49.9 ± 13.1 year. Mean values of β-crosslaps were 0.506 ± 0.194 ng/dL and for the fasting ratio calcium/creatinine 0.14 ± 0.05. Among the patients included in the study, 96 were men and 84 women, with no differences between them in relation to the levels of fasting ratio calcium/creatinine (0.141 ± 0.05 vs 0.148 ± 0.05, respectively, p = 0.64).

After analyzing the results of fasting calcium/creatinine ratio with Pearson's linear correlation test (statistical significance level of $p < 0.01$), we have observed a statistically significant positive linear correlation between the fasting calcium/creatinine and serum and β-crosslaps and a statistically significant negative linear correlation between fasting calcium/creatinine and T-score of bone densitometry (Table 1). These results mean that in patients with calcium kidney

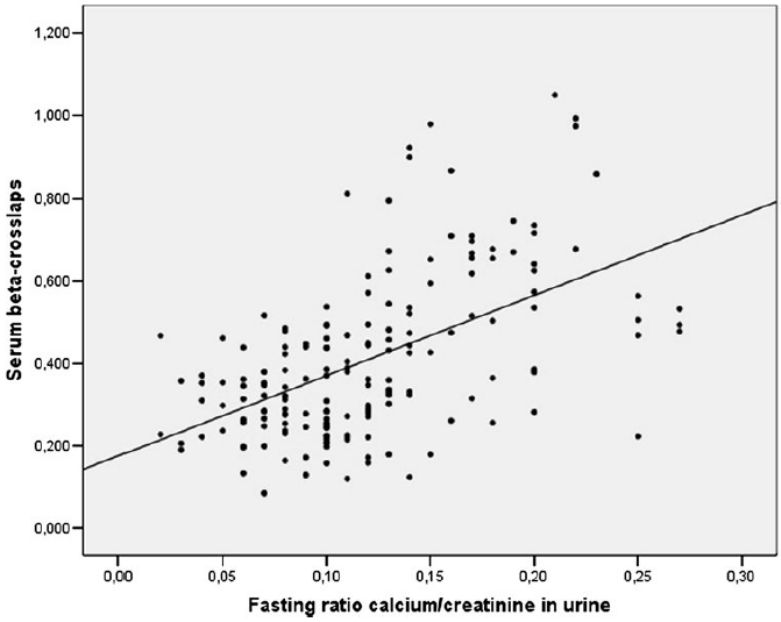


Fig. 1 Graphs in which we can observe the positive linear relation between levels of serum β-crosslaps and fasting ratio calcium/creatinine in urine

stones when the fasting calcium/creatinine is elevated, serum β-crosslaps is also elevated (Fig. 1), which is a marker of bone resorption and therefore there is a greater bone mineral density loss, which is reflected in more negative values in the T-score of bone densitometry, as we reflect in our results.

Discussion

The β-crosslaps is a marker of bone resorption derived from the carboxyterminal telopeptide, namely an octapeptide alpha-1 chain which is beta-isomerized [9]. It is now considered one of the most useful and reliable markers of bone resorption and it may be useful in monitoring antiresorptive treatment [5]. It has been observed in patients with calcium stones and fasting hypercalciuria that there is a significant negative linear correlation between bone marker levels of hydroxyproline and bone mineral density in lumbar spine and hip measured by densitometry [8]. However, although others authors have noted that hydroxyproline levels are higher in patients with idiopathic hypercalciuria, it is not correlated with bone density values in lumbar spine [10].

The correlation between osteopenia/osteoporosis and calcium nephrolithiasis has been recognized in a number of studies. Audran [11] and Zancheta [12] detected osteopenia in up to 55% of patients with hypercalciuria. Various studies have indicated that up to 60% of patients with calcium lithiasis have hypercalciuria, and many authors have observed a loss of bone mineral density in stone formers with hypercalciuria.

We agree with Letavenier [13] that the fasting hypercalciuria is a factor associated with bone mineral density loss in patients with renal stone disease, although we think that do not need to obtain a sample analytic after 2 days of non-calcium diet, being sufficient only an 8 h fast to establish that the higher levels in the fasting calcium/creatinine ratio show an increase of bone mineral density loss in these patients, so this ratio (fasting calcium/creatine in urine) is a reliable marker of bone mineral density loss in patients with renal calcium stones.

Furthermore, in our study, we have observed a strong statistically significant positive linear correlation between the values of this fasting ratio calcium/creatinine with serum levels of bone resorption marker (β-crosslaps).

As a conclusion to our study, we believe that in patients with calcium stones, the fasting ratio calcium/creatinine in urine is associated with increased levels of β-crosslaps marker and therefore may be useful as a marker of bone resorption in these patients.

References

1. Raisz LG (2005) Clinical practice. Screening for osteoporosis. N Engl J Med 353:164–171
2. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A (2009). Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. Rev Clin Esp. 209(Supl 1):3–9
3. Cummings SR, Bates D, Black DM (2002) Clinical use of bone densitometry. Scientific review. JAMA. 359:1761–1767
4. World Health Organisation. Assesment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994
5. Del Pino Montes J, Corral Gudino L, Montilla Morales C, Gómez Castro S (2009) Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp 209(Supl 1):23–28
6. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro Munoz T, Lopez Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA et al (2011) Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium litiasis. BJU Int. doi:10.1111/.1464-410X.2011.10167.x
7. Heilberg IP, Weisinger JR (2006) Bone disease in idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Nephrol Hypertens 15:394–402
8. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, Ioverno E, Visona E, Bernardi C et al (2002) Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Urology. 59:865–869
9. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R et al (1999) Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. J Bone Miner Res 14:792–801
10. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N et al (1991) Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. Kidney Int 39:1193–1205
11. Audran M, Bataille P, Sebert JL, Crouzet G, Auvinet B, Laval-Jeantet M et al (1991) Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-ray computed tomography and histomorphometry. Rev Rhum Mal Osteoartic. 58:747–750
12. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR (1996) Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. Nephron. 73:557–560
13. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, Tligui M, Huber-Brierre J, Guerrot D et al (2011) Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol. 6:1149–1154

TITLE: THE IMPORTANCE OF CITRATE AND THE CALCIUM/CITRATE RATIO IN PATIENTS WITH CALCIUM RENAL LITHIASIS AND SEVERE LITHOGENESIS

Authors: Miguel Angel Arrabal-Polo*, Miguel Arrabal-Martin*, Salvador Arias-Santiago**, Juan Garrido-Gomez***, Antonio Poyatos-Andujar****, Armando Zuluaga-Gomez*

*Urology deparment. San Cecilio University Hospital

**Medicine department. Granada University

***Traumatology department. San Cecilio University Hospital

****Biochemical department. San Cecilio University Hospital

Running title: Citrate and lithogenic activity

Keywords: Urinary citrate, urinary calcium/citrate, Lithogenic activity, Bone

ABSTRACT

Objective

· To analyze the importance of urinary citrate and the urinary calcium/citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis in comparison with control group patients without lithiasis.

Material and methods

· We conducted a cross-sectional study of 115 patients in eastern Andalusia (Spain).

· The patients were divided into 2 groups:groups A and B.Group A,56 patients aged 25 to 60 years without calcium renal lithiasis.Group B,59 patients aged 25 to 60 years presenting with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis.

· We analyzed and compared the citrate levels and the calcium/citrate ratio in the patients' urine and the relationship of these two factors to lithiasic activity.

Results

· In group B,32.2% of the patients presented with hypocitraturia, compared with 14.3% of the patients in group A($p = 0.02$).

· The urinary citrate levels were lower in group B compared to group A($p = 0.001$),and the calcium/citrate ratio was higher in group B compared to group A ($p = 0.005$).

· Our results suggest that a patient urine calcium/citrate ratio greater than 0.25 indicates severe lithogenesis(sensitivity of 89%, specificity of 57%).After a linear regression analysis, we found that the urinary citrate level is an independent factor associated with changes in bone densitometry T-score values of patients.

Conclusion

· Compared to the control group, the patients with severe lithogenesis presented with hypocitraturia,which was associated with lower bone mineral density.

· The calcium/citrate ratio, which is linearly related to the bone resorption marker β-crossLaps, could be useful in evaluating the risk of severe lithogenesis when its value is exceeds 0.25.

INTRODUCTION

Calcium renal lithiasis is present in up to 70-75% of patients diagnosed with renal lithiasis[1]. In several metabolic studies, we observed the presence of one or more metabolic alterations that affect or facilitate the formation of lithiasis[1- 2]. In adults, hypercalciuria is the metabolic disorder most frequently observed after a 24-hour urine analysis[3-4]. Hypocitraturia is also a common metabolic disorder in children[4]. Some authors suggest that hypocitraturia is the most important risk factor contributing to the development of calcium lithiasis in children[5], exceeding both hypercalciuria and hyperoxaluria in importance. We observed a negative relationship between lithiasis, citraturia, and the calcium/citrate ratio[6]. It is important to correctly assess patients with frequent calcium lithiasis, as the early diagnosis of metabolic disorders enables us to initiate adequate control and treatment[7]. Apart from metabolic and mineral alterations, patients with recurrent calcium lithiasis also present with an increased bone mineral density loss and a greater increase in bone remodeling markers[8]. Therefore, in the context of a patient with recurrent calcium lithiasis, it is necessary to conduct metabolic and bone studies to diagnose possible alterations that might permit proper patient monitoring.

The aim of our study was to analyze the importance of urinary citrate and the urinary calcium/citrate ratio in patients with calcium lithiasis and severe lithogenesis in comparison with control group patients without lithiasis.

MATERIAL AND METHODS

· Study Subjects

We conducted a cross-sectional study of 115 patients in eastern Andalusia (Spain), including control group patients. Our patients were divided into 2 groups:

Group A consisted of 56 patients aged 25 to 60 years who did not present with calcium renal lithiasis.

Group B consisted of 59 patients aged 25 to 60 years who presented with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis.

Severe lithogenesis: Defined as unilateral lithiasis > 2 cm or more than 2 unilateral synchronic stones > 2cm or bilateral synchronic lithiasis > 2cm or recurrent severe lithiasis (2 episodes in 1 year or 3 within 3 years independent of size). The control group consisted of patients without lithiasic or urological pathology related to lithiasis formation.

• Inclusion criteria: Men and women aged 25 to 60 years without renal lithiasis or presenting with calcium lithiasis and severe lithogenesis.

• Exclusion criteria: Individuals who presented congenital bone disease, congenital renal disease, hyperparathyroidism, inflammatory bowel disease, or renal tubular acidosis; and patients receiving treatment with bisphosphonates, hormone replacement therapy, treatment with thiazides, treatment with potassium citrate, treatment with corticosteroids, or treatment with calcium and vitamin D.

· Study Variables

We performed biochemical analyses of the blood and urine of all patients. In addition, we also conducted bone density measurements of the femur as well as the lumbar spine.

• Plasma study: calcium (mg/dl), phosphorus (mg/dl), alkaline phosphatase (U/l), iPTH (pg/ml), osteocalcin (ng/ml)*, β-crossLaps (ng/ml)**, β-crossLaps/osteocalcin, 1-25-OH vitamin D (ng/ml).

* The osteocalcin values were determined via chemiluminescence methods in a LIAISON automatic analyzer (DiaSorin).

** These values were determined with an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) using a Modular Analytics E170 Elecsys Automated Analyzer (Roche Diagnostic).

• 24-hour urine analysis: this included measurements of diuresis (ml), creatinine clearance (ml/min), calcium (mg/dl), phosphorus (mg/dl), uric (mg/dl), oxalate (mg/dl), citrate (mg/dl), the calcium/citrate ratio, the oxalate/creatinine ratio, the oxalate/citrate ratio, and the calcium/oxalate ratio.

• Bone densitometry (measuring bone mineral density, BMD) was obtained using dual-emission X-ray absorptiometry with a Hologic QDR 4500.

• Statistical analysis

A Student's t-test was used to compare the mean values of the quantitative variables. A Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the normality of their distribution, and a Levene's test was used to study the variance. Qualitative variables were analyzed with a chi-square test or a Fisher's exact test if at least one cell had an expected count < 5. Binary logistic regression models (backward method), estimates of adjusted odds ratios (OR), and their 95% confidence intervals (CI) were used to measure the association between lithogenesis and associated factors in a multivariate analysis. The correlations among variables were studied by determining the Pearson's or Spearman coefficients. A multiple linear regression analysis was used to predict the independent predictors of the T score. The outcome variable was the T score, and the significant predictors in the bivariate correlation (calciuria, PTHi, urine calcium/citrate ratio, citrate, and β-crosslaps) were included in the model. The standardized coefficient of determination was calculated. The differences were considered significant at $p \leq 0.05$. SPSS version 17.0 software was used for the data analyses (SPSS, Inc., Chicago, IL).

• Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital. Written informed consent was obtained from all patients and controls in accordance with the Helsinki Declaration.

RESULTS

The average age of patients in the study was 48.9 ± 10.1 years in group A and 45.9 ± 12.1 years in group B, with no significant difference (p = 0.10). We observed higher levels of PTHi, osteocalcin, β-crossLaps, β-crossLaps/osteocalcin, calciuria, citraturia, urinary calcium/citrate, and urinary calcium/oxalate in group B compared to group A (Table 1).

	Grupo A	Grupo B	p
Serum calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.5	0.07
Serum phosphorus (mg/l)	3.2 ± 0.5	3 ± 0.6	0.06
Serum alcaline phosphatase (U/l)	64.4 ± 21.2	73.7 ± 32.7	0.07
Serum iPTH (pg/ml)	44.8 ± 17.2	55.1 ± 25.6	0.01
Serum osteocalcine (ng/ml)	13.9 ± 5.2	17.2 ± 5.5	0.001
Serum β-crosslaps (ng/ml)	0.331 ± 0.157	0.529 ± 0.208	0.0001
Serum β-crosslaps/osteocalcine	0.024 ± 0.008	0.032 ± 0.012	0.0001
Serum 1,25 OH Vitamin D (ng/ml)	22.5 ± 9.6	23.5 ± 9.2	0.84
Diuresis (ml)	1956 ± 754	1879 ± 704	0.58
Creatinine clearance (ml/min)	119.5 ± 38.8	125.5 ± 37.4	0.29
Urine calcium (mg/dl)	11.6 ± 6.6	18.2 ± 9.1	0.0001
Urine phosphorus (mg/dl)	54.6 ± 27.1	54.3 ± 25.2	0.94
Urine uric (mg/dl)	37.1 ± 21.9	35.9 ± 15.3	0.73
Urine oxalate (mg/l)	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.8	0.91
Urine citrate (mg/dl)	51.2 ± 32.5	32.4 ± 26.1	0.001
Urine calcium/citrate	0.22 ± 0.08	0.56 ± 0.26	0.005

Urine oxalate/creatinine	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.89
Urine oxalate/citrate	0.09 ± 0.24	0.17 ± 0.29	0.15
Urine calcium/oxalate	8.1 ± 6.7	16.4 ± 31.6	0.05

Table 1: Comparison of the main metabolic markers studied in groups A and B.

These differences were statistically significant. When we compared the T-score values of bone densitometry in the hip, femoral neck, and lumbar spine, we found statistically significant differences between the groups [hip BMD, group A -0.2 ± 1.1 and group B -1 ± 0.8 (p = 0.0001); femoral neck BMD, group A -0.5 ± 1 and group B -1.2 ± 0.8 (p = 0.0001); lumbar spine BMD, group A -0.5 ± 1.1 and group B -1.5 ± 1.1 (p = 0.0001)].

Prevalence of hypocitraturia was studied (citrate excretion < 320 mg/day) in patients with calcium lithiasis and severe lithogenesis in comparison to patients without lithiasis. We found that 32.2% of patients in group B had hypocitraturia, whereas only 14.3% of patients in group A presented with it. These differences were statistically significant (p = 0.02).

The urinary calcium/citrate ratio had a positive and statistically significant linear relationship with the β-crosslaps value (r = 0.154, p = 0.04) and the oxalate/citrate ratio (r = 0.791, p = 0.0001). In addition, urinary citrate levels had a positive linear relationship with the T-score for hip BMD (r = 0.217, p = 0.006, Figure 1) and the lumbar spine BMD (r = 0.205, p = 0.009, Figure 2). An increase in citrate excretion in the urine was associated with higher BMD values.

Patients suffering severe lithogenesis had a high urinary calcium/citrate ratio. A ROC curve was calculated to determine an optimal calcium/citrate ratio cut-off value that would allow us to predict the presence of severe lithogenesis (area under the curve = 0.785, p = 0.0001). The presence of a urine calcium/citrate ratio greater than 0.25 indicates, with a sensitivity of 89% and a

specificity of 57%, that the patient is suffering severe lithogenesis (Figure 3).

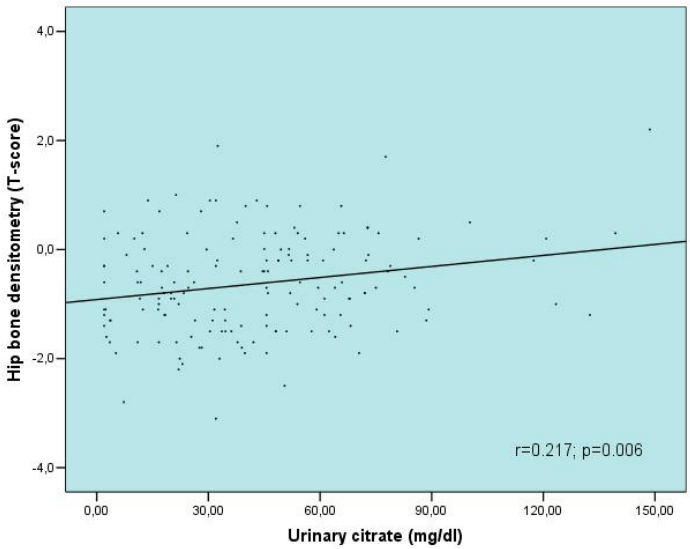


Figure 1: Graphical representation of the positive linear correlation between urinary citrate levels and the hip bone densitometry T-score values

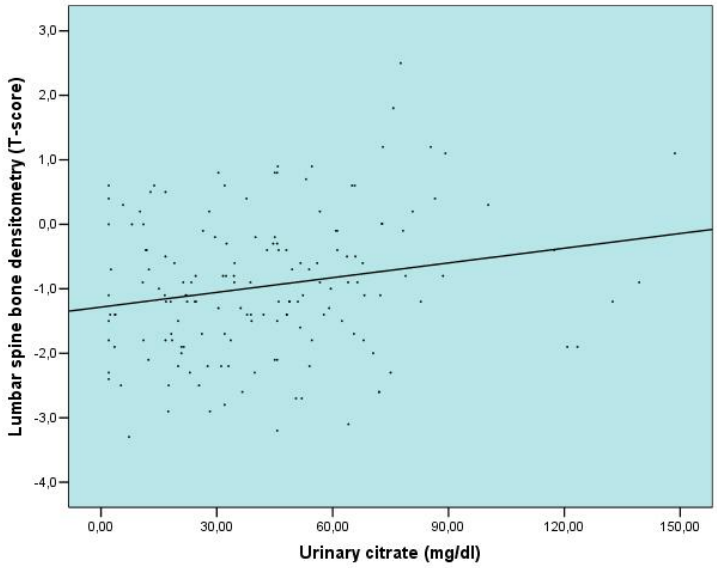


Figure 2: Graphical representation of the positive linear correlation between urinary citrate levels and the lumbar spine densitometry T-score value

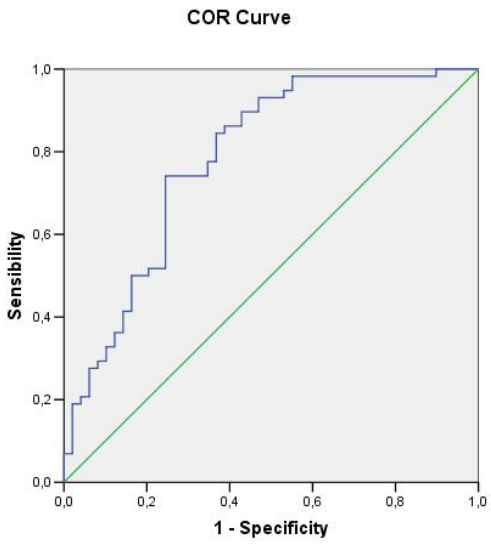


Figure 3: ROC curve (area under the curve = 0.785, p = 0.0001) to establish a cutoff point for the calcium/citrate ratio that indicates the patient has severe lithogenesis. The cutoff was set at 0.25 with a sensitivity of 89% and a specificity of 57%.

The multivariate analysis with binary logistic regression for patients with calcium lithiasis and severe lithogenesis indicated that elevated calcium levels and low citrate levels in urine are independent risk factors for developing lithiasis after adjusting for age, the calcium/citrate ratio, and the calcium/oxalate ratio in urine (Table 2).

Variable	OR	95%CI	p
Urinary calcium (mg/dl)	1.18	1.06-1.31	0.001
Urinary citrate (mg/dl)	0.96	0.94-0.98	0.002
Urinary calcium/citrate	1.04	0.68-1.60	0.83
Urinary calcium/oxalate	0.97	0.90-1.05	0.50
Age (per year)	0.97	0.94-1.01	0.23

Table 2: Binary logistic regression model for urinary calcium stones and actividad litogénica grave (dependent variable). The presence of high levels of calciuria and citraturia were an independent factor associated with calcium stones.

The linear logistic regression analysis that was conducted to determine the factors associated with the T-score of bone mineral density in hip and lumbar spine indicated that, in both the hip and lumbar spine, the only factors independently associated with changes in the T-score are the levels of β-crossLaps and urine citrate after adjusting for calciuria, iPTH, and the urinary calcium/citrate ratio (Tables 3 and 4).

Predictors	Standardized β	t-value	p
β-crosslaps (ng/ml)	-0.20	-2.49	0.01
Urinary calcium (mg/dl)	0.04	0.53	0.59
Urinary citrate (mg/dl)	0.22	2.41	0.01
iPTH	-0.09	-1.23	0.22
Urinary calcium/citrate	0.07	0.82	0.41

Table 3: Linear regression analysis of the T-score values of the hip BMD adjusted for β-crossLaps, calciuria, citraturia, PTHi and the calcium/citrate ratio in urine. The presence of high blood levels of β-crossLaps and low urinary citrate levels are independent factors associated with a decrease in the T-score values (model-adjusted R2 = 0.09, p = 0.007).

Predictors	Standardized β	t-value	p
β-crosslaps (ng/ml)	-0.29	-3.72	0.0001
Urinary calcium (mg/dl)	-0.09	-1.11	0.26
Urinary citrate (mg/dl)	0.22	2.55	0.01
iPTH	-0.06	-0.84	0.40
Urinary calcium/citrate	0.06	0.77	0.44

Table 4: Linear regression analysis of the T-score values of the lumbar spine BMD adjusted for β-crossLaps, calciuria, citraturia, PTHi and the calcium/citrate ratio in urine. The presence of high blood levels of β-crossLaps and low urinary citrate levels are independent factors associated with a decrease in the T-score values (model-adjusted R2 = 0.151, p = 0.0001).

DISCUSSION

Oxalate and calcium phosphate lithiasis is detected in 70-75% of renal lithiasis cases, and its formation is related to alterations in mineral metabolism, hyperoxaluria, hyperuricosuria, a deficit of crystallization inhibitors, changes in urinary pH, and anatomical factors[1]. The most frequently encountered metabolic factors in patients with calcium nephrolithiasis are hypercalciuria and hypocitraturia[7-9], although other changes such as hyperoxaluria and hyperuricosuria may be present[10]. Hypocitraturia may be present in 30-40% of patients and may also be the most important cause of lithiasic disease[5]. However, some authors argue that there is no difference between lithiasis-forming patients and healthy controls and therefore do not consider hypocitraturia to be a predisposing factor for lithiogenesis[11]. In our study, we observed that patients with calcium lithiasis and severe lithogenesis have a

lower urinary citrate excretion rate than control subjects, and a higher percentage of the lithiasic patients present with hypocitraturia (citrate excretion lower than 320 mg/24 h) when compared to control group patients. In the study of Karabacak in 71 children between 1 and 14 years, the presence of hypocitraturia was the most common risk factor found[4], but others authors have observed that the presence of hypercalciuria is more important in young and pediatric age[12,13] and it is presented as an independent risk factor along with the hypocitraturia[12].

The low rate of urinary citrate excretion plays an important role in the formation of lithiasis, but it has also been observed that the calcium/citrate ratio is higher in patients with recurrent lithiasis compared to patients who have experienced a single lithiasis episode or patients without lithiasis[14-15]. We agree with those authors that patients with calcium lithiasis and severe lithogenesis have a higher urinary calcium/citrate ratio. In our study, we found that patients in group B had a significantly higher ratio than patients without lithiasis. In addition, in our study, we found that the calcium/citrate ratio was linearly and positively associated with levels of β-crossLaps (a bone resorption marker that is elevated in patients with recurring calcium lithiasis such as we could see in another study of us[8]). These results indicate that patients with severe lithogenesis, in addition to presenting an increased urinary calcium excretion and decreased urinary citrate excretion, also present with an acceleration of bone metabolism in favor of increased bone resorption. We found this in our group B patients who presented with increased bone mineral density loss as evaluated by bone densitometry. These data support the hypothesis of other authors who have observed that citrate treatment in patients with calcium lithiasis and the low excretion of this crystallization inhibitor in urine improves bone mineral density. Citrate is an alkalinizing agent and reduces metabolic acidosis, which is known to be a cause of the loss of bone mineral density[16-17]. Furthermore, citrate levels are associated with the T-score of the hip and lumbar spine densitometry, which indicates that a higher urinary citrate excretion rate results in lower bone densitometry values. This means that patients suffering calcium lithiasis will present not only a lower citrate excretion

and a higher urinary calcium/citrate ratio but will also have a higher bone mineral density loss. Both of these metabolic and bone alterations will be related in such patients. The work of previous authors indicates that alterations of bone metabolism and loss of bone mineral density occur in patients with hypercalciuria and nephrolithiasis[8, 18-22], but in our study, the importance of citrate levels have been demonstrated in these patients and their relationship with bone mineral density loss. Therefore, citrate might be important in the mechanism leading lithogenesis, in bone metabolism, and as an agent for facilitating processes that promote improved bone mineral density. In addition, in a multivariate linear regression analysis of the T-score values of the spine and hip BMD, we observed that the citrate level is an independent factor associated with the loss of bone mineral density.

As a conclusion, patients with severe lithogenesis present hypocitraturia, which is associated with lower bone mineral density. The calcium/citrate ratio is linearly associated with the bone resorption marker β-crossLaps. A calcium/citrate ratio greater than 0.25 could serve as a useful tool for predicting the risk of severe lithogenesis.

REFERENCES

1.- Arrabal Martin M, Fernandez Rodriguez A, Arrabal Polo MA, Ruiz Garcia MJ, Zuluaga Gomez A. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-594.

2.- Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol. 2005; 31: 29-33.

3.- Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. Clin Nephrol. 2005; 63: 188-192.

4.- Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H, Altug U. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. Urology. 2010; 76: 238-241.

5.- Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is the most important risk factor. J Urol. 2000; 164: 162-165.

6.- Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, Jovicic S, Milenkovic D, Jovanovic D, Nesic V. The most important factor for active urinary stone formation in patients with urolithiasis. Med Pregl. 2007; 60: 117-120.

7.- Chandhoke PS. Evaluation of the recurrent stone former. Urol Clin North Am. 2007; 34: 315-322.

8.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, Garrido-Gomez J, Lahoz-Garcia C, Zuluaga-Gomez A. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. BJU Int. 2011 May 9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10167.x.

9.- Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. Urol Clin North Am. 2007; 34: 323-334.

10.- Hosseini MM, Eshraghian A, Dehghanian I, Irani D, Amini M. Metabolic abnormalities in patients with nephrolithiasis: comparison of first-episode with recurrent cases in Southern Iran. Int Urol Nephrol. 2010; 42: 127-131.

11.- Mithani S, Zaidi Z. Comparison of 24 hours urinary citrate levels in urolithiasis patients and healthy controls. J Pak Med Assoc. 2005; 55: 371-373.

12.- DeFoor WR, Jackson E, Minevich E, Caillat A, Reddy P, Sheldon C, Asplin J. The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. Urology. 2010; 76: 242-246.

13.- Batista Peres LA, Sella Langer S, Schmidt RC, Bavaresco Nacke RA, Muller Francescon PV, Cavalcante de Almeida R, Macedo Coimbra R, Ribas TM, Dahrug Barros T, Matsuo T. Nephrolithiasis in pediatric patients: metabolic and anatomical investigation. J Bras Nefrol. 2011; 33: 34-38.

14.- Hofbauer J, Höbarth K, Zechner O. The significance of citrate excretion and calcium/citrate quotients in urine in patients with calcium calculi. Z Urol Nephrol. 1990; 83: 597-602.

15.- Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ration in calcium urolithiasis. Eur Urol. 1991; 19: 165-168.

16.- Pak CYC, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. J Urol. 2002; 168: 31-34.

17.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. Front Biosci. 2003; 8: s1084-1086.

18.- Giannini S, Nobile N, Sartori L, Calò L, Tasca A, Dalle Carbonare L, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol. 1998; 50: 94-100.

19.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, La Manna G, Stefoni S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. J Nephrol. 2003; 16: 260-266.

20.- Audran M, Bataille P, Sebert JL, Crouzet G, Auvinet B, Laval-Jeantet MA, Basle MF, Rénier JC. Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-ray computed tomography and histomorphometry. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1991; 58: 747-750.

21.- Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. Nephron.1996; 73: 557-560

22.- Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1525-1532.

TITLE: OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CALCIUM NEPHROLITHIASIS

Authors: Miguel Angel Arrabal-Polo*, Miguel Arrabal-Martin*, Salvador Arias-Santiago**, Antonio Poyatos-Andujar***, Juan Garrido-Gomez****, Armando Zuluaga-Gomez*

San Cecilio University Hospital. Urology deparment*

Granada University. Medicine department. Faculty of Medicine**

San Cecilio University Hospital. Biochemical department***.

San Cecilio University Hospital. Traumatology department****

Running title: Calcium stones and Osteopenia

ABSTRACT

Purpose

The objective of this study is to analyze the alterations in bone mineral density and bone and calcium-phosphorus metabolism in patients with calcium nephrolithiasis.

Methods

We designed a study with 182 patients who were distributed among 3 groups: Group O, 56 patients without nephrolithiasis; group A,67 patients with calcium nephrolithiasis and mild lithogenic activity; and group B,59 patients with calcium nephrolithiasis and severe lithogenic activity. Metabolic parameters of blood and urine that were related to calcium-phosphorous and bone metabolism and bone densitometry were assessed in all patients.A comparative study was performed on the variables of bone and calcium-phosphorus metabolism and bone densitometry as well as the presence or absence of osteopenia/osteoporosis.

Results

The patients in group B had a greater loss of bone mineral density, measured by the T-score, than the patients in groups O and A. Moreover, the proportion of patients in group B with osteopenia/osteoporosis was statistically significantly higher than the proportion of patients in groups O and A.We observed higher values of calciuria, fasting calcium/creatinine ratio, and 24-hour calcium/creatinine among the patients in group B compared to the other two groups.Calciuria, citraturia, and fasting calcium/creatinine were independent factors that showed a relationship with severe lithogenic activity compared to the control group, and β-crosslaps is an independent factor that has a relationship with severe lithogenic activity as compared to mild lithogenic activity.

Conclusions

Patients with calcium lithiasis and severe lithogenic activity have a greater loss in bone mineral density and therefore a greater risk of osteopenia/osteoporosis.

Keywords: Calcium stones; Bone mineral density; Osteoporosis; Osteopenia; Bone remodeling markers

INTRODUCTION

Oxalate and calcium phosphate lithiasis has been detected in 70-75% of cases, and lithiasis is related to alterations in calcium-phosphorus metabolism, hyperoxaluria, hyperuricosuria, a deficiency of inhibitors of crystal precipitation, alterations in urinary pH, and anatomical factors[1]. Biochemical alterations in the urine can be of renal or prerenal origin, as a consequence of exogenous agents (e.g., dietary habits, pharmaceuticals, bacteria, and viruses) or endogenous agents (e.g., endocrine, metabolic, and immunologic factors and tubulopathies), which can be integrated under the designation of systemic diseases related to urinary lithiasis, which includes endocrine and metabolic alterations, immunological problems and tubulopathies, bone and digestive system diseases, dietary issues, intoxication, and lithogenic pharmaceuticals[1].

Regarding these systemic diseases, some authors have observed relationships among the loss of bone mineral density, hypercalciuria, hypocitraturia, and nephrolithiasis[2-3]; these relationships are the most significant in patients with recurrent calcium nephrolithiasis[4-5], but osteopenia has also been found in patients with normal urine calcium levels[5-6]. Tugcu *et al.* observed a severe loss of bone mineral density in patients with normal urine calcium and recurrent calcium nephrolithiasis[7]. Asplin *et al.* demonstrated that patients who are stone formers would consume less calcium for fear of new lithiasis episodes, which were related to a greater loss of bone calcium to maintain stable serum calcium levels and was therefore related to a greater loss of bone mineral density[8]; these results highlighted the importance of dietary habits. These same observations were highlighted by other authors, who have suggested that bone alterations in these patients could be mediated by cytokines such as IL-1[9]. This important relationship between nephrolithiasis and bone metabolism and the loss of bone mineral density leads us to consider, similar to Stoermann *et al.*[10], whether calcium urinary lithiasis is a bone disease.

The objective of this study is to analyze the alterations in bone mineral density and bone and calcium-phosphorus metabolism that occur in patients with calcium nephrolithiasis.

MATERIALS AND METHODS

· Study subjects

We conducted a cross-sectional study with a control group for a total of 182 patients from eastern Andalucia (Spain), who were distributed into 3 groups:

Group O: 56 patients between 25 and 60 years of age without nephrolithiasis.

Group A: 67 patients between 25 and 60 years of age with calcium nephrolithiasis and mild lithogenic activity.

Group B: 59 patients between 25 and 60 years of age with calcium nephrolithiasis and severe lithogenic activity.

We consider severe lithogenic activity to be lithiasis >2 cm or more than 2 calculi or bilateral lithiasis or severe recurrence (2 episodes in 1 year or three in 3 years). Mild lithogenic activity is considered as nephrolithiasis <2 cm (1-2 calculi) with healthy contralateral kidney and without recurrence or with mild recurrence. The control group was composed of patients without lithiasis or urologic pathologies related to lithiasis.

· Inclusion criteria: Men and women who were between 25 and 60 years of age and had no nephrolithiasis or who had calcium nephrolithiasis and mild or severe lithogenic activity.

· Exclusion criteria: Patients older than 60 years or younger than 25 years and patients with congenital bone pathologies, congenital renal pathologies, hyperparathyroidism, intestinal inflammatory diseases, renal tubular acidosis, treatment with bisphosphonates, hormone replacement therapy, treatment with thiazides, treatment with potassium citrate, treatment with corticosteroids, and treatment with calcium and vitamin D.

· Study variables

Patient histories and physical examinations were performed on all patients, and measurements of weight, height, body mass index, and blood

pressure of the patients were recorded. At the beginning of the study, plain film radiographs of the abdomen and/or intravenous urograms and ultrasound were obtained with the objective of classifying the patients into one of the 3 study groups.

Then, each patient underwent a biochemical analysis of blood and urine and an analysis of the bone density of the femur and lumbar spine.

· Serology: creatinine (mg/dl), urea (mg/dl), uric acid (mg/dl), triglycerides (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dl), total cholesterol (mg/dl), protein (g/dl), sodium (mEq/l), potassium (mEq/l), chloride (mEq/l), calcium (mg/dl), phosphorus (mg/dl), alkaline phosphatase (U/l), iPTH (pg/ml), osteocalcin (ng/ml)*, beta-crosslaps (ng/ml)**, beta-crosslaps/osteocalcin, (1,25) OH Vitamin D (ng/ml), and chloride/phosphorus ratio.

* Determined by chemiluminescence methods in a LIAISON-Osteocalcin (DIASORIN) automatic analyzer.

** Determined by the “ECLIA” method, or electrochemiluminescence immunoassay, in an Elecsys MODULATOR ANALYTICS E170 automatic analyzer (Roche Diagnostics).

· Twenty-four-hour urine study: diuresis (ml), creatinine clearance (ml/min), creatinine (mg/dl), urea (mg/dl), sodium (mEq/l), potassium (mEq/l), calcium (mg/dl), phosphorus (mg/dl), microalbuminuria (mg/dl), microalbuminuria/creatinine (mg/gCr), urate (mg/dl), chloride (mEq/l), oxalate (mg/dl), citrate (mg/dl), tubular reabsorption of phosphate (RTP), and calcium/creatinine, calcium/citrate, oxalate/creatinine, oxalate/citrate, and calcium/oxalate ratios.

· Post-fasting urine study: calcium/creatinine ratio.

· Bone mineral densitometry (BMD) was obtained using dual energy X-ray absorptiometry with Hologic QDR 4500 equipment.

We followed the WHO criterion and classified the loss of bone mineral

density according to standard deviations (T-score) as follows: normal, BMD greater than -1 SD on the T scale; osteopenia, BMD between -1 and -2.5 SD on the T scale; and osteoporosis, BMD less than -2.5 SD on the T scale[11].

· Statistical analysis

A statistical analysis of the results was performed by applying the Student's t-test and ANOVA for the analysis of qualitative-quantitative variables, the Chi-squared test for the analysis of qualitative variables, and binary logistic regression, obtaining results through the OR and a 95% confidence interval. The Pearson correlation test was applied or, if the Pearson correlation test could not be applied, the Spearman rho test was applied for the analysis of linear correlations between quantitative variables. The normality of the variables was checked by applying the Kolmogorov-Smirnov test, and the analysis of variance was checked with the Levene test. We established statistical significance when $p \leq 0.05$. The statistical analyses were performed with the program SPSS 17.0 for Windows.

· Ethics

The study was approved by the hospital's ethics committee, and the study patients received information about the analytical study prior to the start of the study.

RESULTS

The mean age of the patients who participated in the study was 48.9 ± 10.1 years in group O, 45.5 ± 13.1 years in group A, and 45.9 ± 12.1 years in group B, with no significant differences among the three groups ($p=0.13$). In addition, no significant gender differences existed among the three groups (group O: 31 men and 25 women; group A: 34 men and 33 women; group B: 36 men and 23 women; $p=0.51$). There were no significant differences in the composition of the calculi in the patients with calcium lithiasis in groups A and B or in the body mass index among the 3 groups.

We compared the bone densitometry data (T-score) among the 3 groups, observing that patients with calcium nephrolithiasis and severe lithogenic activity (group B) had a greater loss of bone mineral density than the other two groups (groups O and A). The mean T-score for hip densitometry was -0.2 in group O, -0.6 in group A, and -1 in group B (p=0.0001); at the neck of the femur, the mean score was -0.5 in group O, -0.6 in group A, and -1.2 in group B (p=0.0001); and in the lumbar spine, the mean score was -0.5 in group O, -0.8 in group A, and -1.5 in group B (p=0.0001) (Table 1).

	Group O	Group A	Group B	p
BD Hip (T-score)	-0.2 ± 1.1	-0.6 ± 0.8	-1 ± 0.8	0.0001
BD Femoral neck (T-score)	-0.5 ± 1	-0.6 ± 0.8	-1.2 ± 0.8	0.0001
BD Lumbar spine (T-score)	-0.5 ± 1.1	-0.8 ± 0.9	-1.5 ± 1.1	0.0001

Table 1: Bone density results for dual energy X-ray absorptiometry. Analysis among the 3 groups of patients. Values are expressed as means ± standard deviation.

According to the WHO criteria, in the bone densitometry of the hip, a loss of bone mineral density was observed in 26.8% of the cases in group O (osteopenia, 25% and osteoporosis, 1.8%), 32.8% of the cases in group A (osteopenia, 32.8% and osteoporosis, 0%), and 49.2% of the cases in group B (osteopenia, 45.8% and osteoporosis, 3.4%); these differences were statistically significant (p=0.03) between group B and groups O and A (Table 2). In the bone densitometry of the spine, a loss of bone mineral density was observed in 26.8% of the cases in group O (23.2% osteopenia and 3.6% osteoporosis), 43.3% of group A (37.3% osteopenia and 6% osteoporosis), and 71.2% of group B (55.9% osteopenia and 15.3% osteoporosis); these differences were statistically significant (p=0.0001) for group B compared to groups O and A (Table 3). The cases with osteopenia/osteoporosis of the hip had a stronger correlation with severe lithogenic activity than the cases without osteopenia (Chi-squared = 26.048; p = 0.000); there were no significant differences between cases without lithiasis and cases with mild lithogenic activity. The cases with osteopenia/osteoporosis of the lumbar spine had a greater

correlation with severe lithogenic activity than the cases without osteopenia (Chi-squared=21.899; p=0.000); there were no significant differences between cases without lithiasis and those with mild lithogenic activity.

	Osteopenia-Osteoporosis	No Osteopenia-Osteoporosis	Total
Group O	15 (26.8%)	41 (73.2%)	56
Group A	22 (32.8%)	45 (67.2%)	67
Group B	29 (49.2%)	30 (50.8%)	59

Table 2: Comparison among distinct groups (O, A, B) of the prevalence of hip osteopenia-osteoporosis (T-score less than -1 standard deviations in bone densitometry). After applying the Chi-squared test, we observe statistically significant differences (p=0.03) and identified these differences in group B, where standardized residuals were the most elevated (1.6).

	Osteopenia-Osteoporosis	No Osteopenia-Osteoporosis	Total
Group O	15 (26.8%)	41 (73.2%)	56
Group A	29 (43.3%)	38 (56.7%)	67
Group B	42 (71.2%)	17 (28.8%)	59

Table 3: Comparison among distinct groups (O, A, B) of the prevalence of lumbar spine osteopenia-osteoporosis (T-score less than -1 standard deviations in bone densitometry). After applying the Chi-squared test, we observe statistically significant differences (p=0.0001) and identified these differences in group B, where standardized residuals were the most elevated (2.7).

After analyzing the principal serum and urine parameters in the 3 groups, we obtained statistically significant differences for the serum values of alkaline phosphate, iPTH, osteocalcin, and beta-crosslaps. With regard to urinary values, the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine and calcium, citrate, and calcium/creatinine, calcium/citrate, and calcium/oxalate ratios in 24-hour urine were also statistically significantly different [Table 4].

	Group O	Group A	Group B	p
Serum calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.5	0.08
Serum phosphorus (mg/dl)	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.5	3 ± 0.5	0.15
Serum alkaline phosphatase (U/L)	64.4 ± 21.2	62.6 ± 17.7	73.7 ± 32.7	0.03
Serum iPTH (pg/ml)	44.8 ± 17.2	49.3 ± 15.7	55.1 ± 25.6	0.02
Serum osteocalcine (ng/ml)	13.9 ± 5.1	14.9 ± 5.7	17.2 ± 5.5	0.005
Serum β-crosslaps (ng/ml)	0.331 ± 0.150	0.359 ± 0.156	0.528 ± 0.208	0.0001
Serum 1-25 OH Vitamin D (ng/ml)	22.5 ± 9.6	24.2 ± 7.4	23.5 ± 9.1	0.94
Serum β-crosslaps/Osteocalcine	0.024 ± 0.08	0.026 ± 0.010	0.032 ± 0.012	0.001
Diuresis (ml)	1956 ± 754	1718 ± 746	1879 ± 704	0.21
Creatinine Clearance (ml/min)	119.5 ± 38.7	121.6 ± 37.1	145.7 ± 42.7	0.32
Urine calcium (mg/dl)	11.6 ± 6.6	15.6 ± 7.5	18.2 ± 9.1	0.0001
Urine phosphate (mg/dl)	54.6 ± 27.1	58.1 ± 29.9	54.2 ± 25.1	0.68
Urine uric (mg/dl)	37.1 ± 21.9	38.2 ± 14.7	35.9 ± 15.2	0.75
Urine oxalate (mg/dl)	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.9	1.8 ± 0.8	0.71
Urine citrate (mg/dl)	51.5 ± 32.5	44.9 ± 25.6	32.4 ± 26.1	0.002
Urine fasting calcium/creatinine	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.0001
Urine 24 h calcium/creatinine	0.14 ± 0.07	0.16 ± 0.07	0.21 ± 0.08	0.0001
Tubular resorption phosphates (%)	81.7 ± 7.5	82.9 ± 6.1	81.2 ± 6.7	0.36
Urine calcium/citrate	0.22 ± 0.08	0.35 ± 0.10	0.56 ± 0.26	0.002
Urine oxalate/creatinine	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.74
Urine oxalate/citrate	0.09 ± 0.24	0.10 ± 0.23	0.17 ± 0.29	0.21
Urine calcium/oxalate	8.1 ± 6.7	9.8 ± 6.7	16.4 ± 31.6	0.05

Table 4: Results and analysis of the variables of calcium-phosphorus, bone, and mineral metabolism in patients without lithiasis or with calcium lithiasis and mild or severe lithogenic activity. The values are expressed as means ± standard deviation.

In the linear correlation analysis among the principal quantitative variables implicated in bone and calcium-phosphate metabolism of the patients in the study, we observed a statistically significant positive linear correlation between the marker beta-crosslaps and osteocalcin (r=0.514; p=0.001), calciuria (r=0.212; p=0.005), the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine (r=0.534; p=0.0001), and calcium/citrate (r=0.154; p=0.04); a statistically significant negative linear correlation was observed among hip densitometry T-score values (r=-0.226; p=0.003), neck of the femur T-scores (r=-0.187; p=0.02), and lumbar spine T-scores (r=-0.352; p=0.0001). There was a statistically significant positive linear correlation between osteocalcin and the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine (r=0.341; p=0.0001) and a statistically significant negative linear correlation between the T-score values from hip densitometry (r=-0.158; p=0.04) and the lumbar spine T-scores (r=-0.221; p=0.004). Calciuria was positively linearly correlated with citraturia (r-0.209; p=0.06) and with the ratios of calcium/creatinine in post-fasting urine (4=0.470; p=0.0001) and calcium/creatinine in 24-hour urine (r=0.509; p=0.001). There was no correlation with the T-score values from hip or spine densitometry, but it is notable that citraturia was positively linearly correlated with the T-scores from hip densitometry (r=0.217; p=0.006) and the lumbar spine T-scores (r=0.205; p=0.009). The calcium/creatinine ratio in post-fasting urine was negatively linearly correlated with the T-scores from hip densitometry (r=-0.237; p=0.002), the T-scores of the neck of the femur (r=-0.217; p=0.009), and the T-scores of the lumbar spine (r=-0.292; p=0.0001).

We conducted a binary logistic regression analysis using the backward method. Between group O and group B, we observed that calciuria, citraturia, and the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine were correlated with severe lithogenic activity. Between groups O and A, we observed that only calciuria was correlated with lithogenic activity. Between groups A and B, we observed that a correlation existed among the values for beta-crosslaps, citraturia, and the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine between mild and severe lithogenic activity (Table 5).

Binary logistic regression Group O and B (variables with significant relationship)			
	OR	95% CI	p
Urine calcium (mg/dl)	1.09	1.01 – 1.21	0.05
Urine citrate (mg/dl)	0.997	0.995 – 0.999	0.01
Urine fasting calcium/creatinine	1.51	1.19 – 1.91	0.001
Binary logistic regression Group O and A (variables with significant relationship)			
	OR	95 % CI	p
Urine calcium (mg/dl)	1.094	1.031 – 1.162	0.003
Binary logistic regression Group A and B (variables with significant relationship)			
	OR	95 % CI	p
Serum β-crosslaps (ng/ml)	21.78	1.61 – 295.05	0.02
Urine citrate (mg/dl)	0.998	0.997 – 0.999	0.05
Urine fasting calcium/creatinine	1.19	1.07 – 1.33	0.001

Table 5: Binary logistic regression analysis model adjusted for age, alkaline phosphate, iPTH, osteocalcin, and the 24-hour urine calcium/creatinine ratio.

DISCUSSION

The pathogenesis of bone mineral density loss in patients with hypercalciuria is unclear. Defective tubular reabsorption of calcium with secondary hyperparathyroidism or defective tubular reabsorption of phosphate with hypophosphatemia and increased synthesis of vitamin D could explain the osteopenia that is observed in some patients with calcium lithiasis, but a reduced bone mineral content is also found in patients with calcium renal calculi without hyperparathyroidism or hormonal alterations secondary to hypophosphatemia[12]. These cases could be related to other hormonal alterations of calcium metabolism[4], nutritional factors, cytokines[13] or prostaglandins. In recent years, some authors have defended the clinical relationship, considering the genetics of calcium lithiasis with bone demineralization phenomena due to alterations in CLDN14 and other genes and that genetic factors are the primary cause of hypercalciuria and the progression toward urinary lithiasis[14-15]. The study of bone remodeling could be useful for the early detection of increased bone resorption in these patients[2].

The bone remodeling cycle consists of 3 sequential phases: the resorption period, transition period, and formation period; the identification of the markers of bone formation and resorption provides data regarding the pathophysiology of osteopenia/osteoporosis[12]. The formation markers are products that are derived from osteoblast activity, such as alkaline phosphate, osteocalcin, and pro-peptides of collagen type I carboxy and amino terminals. Osteocalcin is the most abundant non-collagen protein of the bony matrix; it is synthesized by osteoblasts and is specific to bone tissue, and its levels in plasma are a reliable reflection of osteoblastic activity[4]. During bone resorption, calcium and bone collagen are liberated, and the derivatives of collagen type I, amino- and carboxy-terminal telopeptides (beta-crosslaps) are considered to be specific markers of bone resorption[16-17]. Beta-crosslaps is an osteopeptide alpha-1 carboxy-terminal of collagen type I; its measured levels in the serum have been shown to indicate less biological variability than its measured levels in the urine[18].

In the present study, we observed that patients with recurrent calcium nephrolithiasis with severe lithogenic activity have an accelerated bone metabolism, which manifests in the elevation of bone remodeling markers, such as beta-crosslaps, osteocalcin, the beta-crosslaps/osteocalcin ratio, and alkaline phosphate, compared to the control group and the group with calcium nephrolithiasis with mild lithogenic activity. Vitamin D levels were higher in this group of patients, but the differences were not significant, and 15% had low vitamin D levels, compared to 0% in the control group. Other authors consider vitamin D to be an important hormone in the pathogenesis of recurrent calcium nephrolithiasis because its elevation increases the urinary excretion of calcium and phosphorus[19], and its deficit elevates iPTH levels. Higher levels of iPTH were observed in group B compared to the other two groups; however, in the multivariate analysis, no correlation with osteopenia/osteoporosis was observed, which demonstrates that bone activity in patients with calcium lithiasis and severe lithogenic activity is independent of iPTH. We also observed that patients in group B had higher levels of calciuria and calcium/creatinine ratios in post-fasting urine and 24-hour urine and lower levels of urine citrate. These differences were statistically significant compared to groups O and A. These results corroborate the hypothesis tested in other studies that patients with calcium lithiasis who have high levels of calciuria and low levels of citraturia have a greater loss of bone mineral density[20], as was observed with the patients in our study. Other authors contend that an overall loss of bone mineral density is present in patients with fasting hypercalciuria[21] and a certain grade of metabolic acidosis[22].

After conducting a multivariate study and adjusting for several bone and calcium-phosphate metabolism variables, we observed a correlation between lithogenic activity and the levels of alkaline phosphate, iPTH, osteocalcin, beta-crosslaps, and the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine and calcium, citrate, and calcium/creatinine, calcium/citrate, and calcium/oxalate ratios in 24-hour urine. Among those patients without lithiasis and with mild lithogenic activity, calciuria is the largest determining factor, while among those patients without lithiasis and with severe lithogenic activity, the determining factors are

calciuria, citraturia, and calcium/creatinine in post-fasting urine and citraturia. Moreover, these 3 variables are determinants of osteopenia/osteoporosis.

The correlation between osteopenia/osteoporosis and calcium nephrolithiasis has been recognized in a number of studies. Audran *et al.* [23] and Zancheta *et al.* [24] detected osteopenia in up to 55% of patients with hypercalciuria[5-12]. Various studies have indicated that up to 60% of patients with calcium lithiasis have hypercalciuria, and many authors have observed a loss of bone mineral density in stone formers with hypercalciuria. However, osteopenia has also been found in patients with normal urine calcium levels[25-26]; therefore, it is evident that a reciprocal relationship exists between lithiasis and the loss of bone mass, which should be established for each patient. Caudarella *et al.*, in a group of 196 cases of calcium lithiasis, observed osteopenia in 54%, osteoporosis in 14%, and hypercalciuria in only 21.7% of cases[5]. Tugcu *et al.*, in a group of patients with calcium lithiasis and normal urine calcium, observed osteoporosis in 11.3% and osteopenia in 65.4% of cases, compared to a rate of osteopenia of 20% in the control group. Overall, 26% of patients with lithiasis had hyperoxaluria, 15.3% had hypocitraturia, 6% had hyperuricosuria, 8.6% had hypocitraturia and hyperoxaluria, and 44% had a normal urine composition. With these results, Tugcu demonstrated a severe loss of bone mass in patients with normal urine calcium and with calcium nephrolithiasis[7]. In Peris's study, it was observed that idiopathic osteoporosis is the most frequent cause of male osteoporosis; in those cases and in their family histories, an association between osteoporosis and hypercalciuria was frequent.

The most frequent causes of secondary osteoporosis in men included corticosteroid therapy, hypogonadism, and alcoholism[27].

In a group of patients under 15 years of age with hypercalciuria and/or lithiasis, Schwaderer observed a correlation between an increase in BMI and a loss of bone mineral density, finding osteopenia in 42.6% of children with hypercalciuria and 54.1% of children with nephrolithiasis[3]. Penido observed higher levels of iPTH and calciuria and lower levels of citraturia in children with idiopathic hypercalciuria compared to a control group; these results are similar

to those obtained in our study. The telopeptide NTX values were higher in the group with hypercalciuria, which was related to a greater loss of bone mineral density compared to the control group, and therefore, they recommend the determination of bone resorption markers for the early diagnosis of osteopenia in this type of patient[2]. In our study, we observed that 49.2% of patients with calcium lithiasis and severe lithogenic activity had bone mineral density loss in the hip (45.8% osteopenia and 3.4% osteoporosis), and 71.2% had bone mineral density loss in the lumbar spine (55.9% osteopenia and 15.3% osteoporosis). Other authors not only defended this relationship but also observed a higher incidence of fractures in patients with nephrolithiasis[28].

CONCLUSIONS:

Patients with calcium lithiasis and severe lithogenic activity have a greater loss of bone mineral density, osteopenia/osteoporosis, compared to patients without lithiasis or with calcium lithiasis and mild lithogenic activity. The elevation of beta-crosslaps in the plasma and the calcium/creatinine ratio in post-fasting urine and low levels of urine citrate are determinants of osteopenia/osteoporosis and discriminators between mild and severe lithogenic activity.

BIBLIOGRAPHY

1. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruiz García MJ, Zuluaga Gómez A. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.

2.- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 133-139.

3.- Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2209-2214.

4.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, Garrido-Gomez J, Lahoz-Garcia C, Zuluaga-Gomez A. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. BJU Int. 2011 May 9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10167.x.

5.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. Urol Int. 2004; 72 Suppl 1:17-19.

6.- Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. J Urol. 1998; 159: 654-657

7.- Tugcu V, Ozbek E, Aras B, Ozbay B, Islim F, Tasci AI. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. Urol Res. 2007; 35: 29-34.

8.- Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Müller G, Coe BJ, Parks JH, Coe FL. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. Kidney Int. 2003; 63: 662-9.

9.- Sutton RA. Stones and bones: bone resorption and metabolism in stoneformers. Curr Opin Urol. 1998; 8: 309-13.

10.- Stoermann Chopard C, Jaeger P. Is kidney stone a bone disease?. Rev Med Suisse. 2009; 5: 1314-7.

11.- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, 1994. Geneve, Switzerland.

12.- Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. Urol Res. 2005; 33: 247-253.

13.- Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz-Martínez V, Martinis R. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. Kidney Int. 1996; 49: 244-250.

14.- Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gudbjartsson DF, Sulem P, Halldorsson BV, de Vegt F, d'Ancona FC, den Heijer M, Franzson L, Christiansen C, Alexandersen P, Rafnar T, Kristjansson K, Sigurdsson G, Kiemeney LA, Bodvarsson M, Indridason OS, Palsson R, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. Nat Genet. 2009; 41: 926-930.

15.- Milliner DS. Stones, bones and heredity. Acta Paediatr Suppl. 2006; 95: 27-30.

16.- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, Christiansen C. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. Clin Chem. 1998; 44: 2281-2289.

17.- Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. J Bone Miner Res. 1999; 14: 792-801

18.- Christgau S, Bjarnason NH, Rigault MY, Pedersen BJ, Littau M, Heelsberg M, Rosenquist C. Intra-individual variation and response to antiresorptive therapy assessed by bone resorption measurements with the serum CrossLaps One Step ELISA. Ligand Assay 1998; 3: 200-205.

19. Shakhssalim N, Roohi Gilani K, Parvin M, Mohammadi Torbati P, Kashi AH, Azadvari M, Golestan B, Basiri A. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)(2) vitamin D3, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. Urol Res. 2011 Feb;39(1):1-7

20.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. Kidney Int. 2011; 79: 393-403.

21.- Giannini S, Nobile N, Sartori L, Calò L, Tasca A, Dalle Carbonare L, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol. 1998; 50: 94-100.

22.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sinicropi G, Rizzoli E, La Manna G, Stefoni S. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. J Nephrol. 2003; 16: 260-266.

23.- Audran M, Bataille P, Sebert JL, Crouzet G, Auvinet B, Laval-Jeantet MA, Basle MF, Rénier JC. Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-ray computed tomography and histomorphometry. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1991; 58: 747-750.

24.- Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. Nephron.1996; 73: 557-560

25.- Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1525-1532.

26.- Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. J Urol. 1998; 159: 654-657

27.- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Ros I, Muxí A, Reyes R, Guañabens N. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? Clin Exp Rheumatol. 2008; 26: 582-588

28 .- Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the third national health and nutrition examination survey. J Bone Miner Res. 2001; 16: 1893-1898.

TITLE: EFFECTS OF AMINOBISPHOSPHONATES AND THIAZIDES IN PATIENTS WITH OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS, HYPERCALCIURIA AND RECURRING RENAL CALCIUM LITHIASIS

AUTHORS: Miguel Arrabal-Martin* MD, PhD; Miguel Angel Arrabal-Polo* MD; Tomas de Haro-Muñoz** PhD; Adriana Lopez-Ruiz*** MD, Samuel Gonzalez-Torres* MD; Salvador Arias-Santiago**** MD, PhD; Armando Zuluaga-Gomez* MD, PhD.

*Urology department. San Cecilio University Hospital. Granada. Spain

**Biochemical department. San Cecilio University Hospital. Granada. Spain

***Nuclear medicine department. San Cecilio University Hospital. Granada. Spain

****Medicine department. Faculty of Medicine. Granada University. Granada. Spain

Running title: Treatment of calcium stones and bone mass loss

Keywords: Calcium renal stones; Osteopenia; Osteoporosis; Alendronate; Thiazides; Treatment

ABSTRACT

Introduction

The aim of this study was to analyze the effects of aminobisphosphonates and thiazides on renal lithogenic activity and bone mineral density in patients with recurring renal calcium lithiasis.

Materials and methods

A prospective cohort study with a three-year clinical follow-up was performed in two groups of patients with recurring calcium lithiasis, hypercalciuria and bone mineral density loss. Group 1 included 35 patients undergoing treatment with 70 mg/week alendronate, and Group 2 included 35 patients undergoing treatment with 50 mg/day alendronate and 70 mg/week hydrochlorothiazide. Biochemical analysis was performed at baseline, six months and two years, bone densitometry at baseline and at two years and clinical follow-up during three years of treatment. Biochemical variables in blood and urine, recurrent lithiasis and bone mineral density were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0.

Results

Age, sex, baseline biochemical markers and bone density showed no differences between treatment groups at the onset of treatment. After two years of treatment, Group 1 showed a significant decrease in bone turnover markers and calciuria as well as a significant improvement in bone mineral density. After two years of treatment, Group 2 showed a decrease in calciuria and in bone markers. Bone densitometry improved significantly. At two years, the decrease in calciuria and the improvement in bone mineral density were greater in Group 2 in than Group 1, and the difference was statistically significant.

Conclusion

Aminobisphosphonates improve bone mineral density and slow lithogenic activity; however, administration of aminobisphosphonates in association with thiazides produces the same clinical effects and also reduces calciuria and improves bone mineral density. Bisphosphonate-thiazide coadministration is most appropriate in patients with bone mineral density loss, hypercalciuria and relapsing calcium lithiasis.

INTRODUCTION

A relationship between osteopenia/osteoporosis and calcium nephrolithiasis has been recognized in several studies (1, 2). An association has also been observed between bone mineral density loss, hypercalciuria, hypocitraturia and nephrolithiasis (3, 4). This association is more significant in patients with relapsing renal calcium lithiasis (5) and has been shown to be multifactorial in origin, with predisposing factors that include hyperparathyroidism, hypophosphatemia, metabolic acidosis, tubular calcium leak, hypogonadism, hypocalcemic diet, altered bone remodeling and male idiopathic osteoporosis (6, 7). Like Stoermann (8), we consider that calcium renal lithiasis may be a bone disease and that its appropriate treatment depends on the patient's bone mineral density, age and sex and his or her urinary excretion of calcium, oxalate, uric acid and citrate (9, 10).

The hypocalciuric effect of thiazides results in a positive calcium balance that hinders the action of parathyroid hormone (PTH) and decreases bone resorption, with effects similar to those obtained with the administration of calcium and vitamin D but without increased risk of lithiasis (11, 13). Prolonged treatment with vitamin D may induce nephrocalcinosis and lithiasis (14). It is evident that if vitamin D is replaced by thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis and lithiasis while normal calcium intake is maintained, prophylaxis of recurrent lithiasis is achieved, and, at the same time, bone mineralization is maintained (15).

The effect of calcium and vitamin D or thiazides on bone mineralization is limited and in some cases insufficient; therefore, drugs with antiresorptive effects, such as bisphosphonates, are often recommended. Oral aminobisphosphonates (alendronate sodium, 70 mg/week; risedronic acid, 35 mg/week) have demonstrated ability to prevent bone loss, thus decreasing the incidence of fractures, calcemia and calciuria (15, 16).

Senzaki has shown that alendronate sodium inhibits calcium phosphate microlith formation in cell culture (17). Other authors have observed that, in

patients with increased bone resorption and hypercalciuria, treatment with alendronate sodium significantly normalizes bone resorption markers and calciuria and the rate of oxalate and calcium phosphate formation (16, 18).

The aim of this study is to analyze the effect of aminobisphosphonates and thiazides on renal lithogenic activity and bone mineral density in patients with relapsing renal calcium lithiasis.

MATERIALS AND METHODS

Study Subjects

We conducted a prospective cohort study including a total of 70 patients in eastern Andalusia (Spain). The patients were divided into two groups. Group 1 included 35 patients between 25-60 years of age diagnosed with renal calcium lithiasis (moderate or severe lithiasic disease), hypercalciuria and loss of bone mineral density. Patients in this group were treated for three years with alendronate sodium (70 mg/week). Group 2 included 35 patients between 25-60 years of age diagnosed with renal calcium lithiasis (moderate or severe lithiasic disease), hypercalciuria and loss of bone mineral density; patients in this group were treated for three years with alendronate sodium (70 mg/week) and hydrochlorothiazide (50 mg/day).

A dietary intake of dairy products equivalent to 1000-1200 mg calcium/day was recommended for both groups. All patients received information about the study methodology and objectives.

We considered moderate lithiasic disease as renal lithiasis <2 cm (1-2 calculi) with a healthy contralateral kidney and/or moderate relapse (relapse at the 2^{nd}-5^{th} year) and severe lithiasic disease as lithiasis> 2 cm or more than 2 calculi or severe relapse (relapse within 12 months or two relapses within three years). We considered loss of bone mineral density (BMD) as the presence of osteopenia/osteoporosis according to the World Health Organization (WHO) criteria (T-score): normal, BMD greater than -1 SD (T scale); osteopenia, BMD between -1 and -2.5 SD (T scale); osteoporosis, BMD less than -2.5 SD (T scale).

The criteria for inclusion in the study were as follows: men and women 25-60 years of age with moderate or severe lithiasic disease and bone mineral density loss. The criteria for exclusion included patients> 60 or <25 years and patients with congenital bone disease, congenital renal disease, hyperparathyroidism, inflammatory bowel disease or renal tubular acidosis and patients undergoing hormone replacement therapy or treatment with corticosteroids, calcium and/or vitamin D.

Study Variables

Each patient´s medical history was taken, a physical examination was performed and the patient's weight, height, body mass index and blood pressure were measured and recorded. Abdominal radiography and intravenous urography and/or ultrasound were performed at the outset of the study to evaluate the presence or absence of calcium lithiasis and the size of lithiasic residues before medical treatment was begun. Analysis of calculi was performed in all cases.

Blood and urine biochemistries were performed at baseline and at six months and two years. Plasma levels of the following variables were studied: glucose, creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, intact parathyroid hormone (iPTH), osteocalcin, beta-crosslaps, beta-crosslaps/osteocalcin and vitamin 1-25 OH-D. The 24-hour urine study included diuresis, creatinine clearance, creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, oxalate, citrate, magnesium and the calcium/citrate ratio.

Osteocalcin levels were determined using a chemiluminescence method in the automatic analyzer LIAISON-Osteocalcin (DiaSorin).

Beta-crosslaps were determined using the "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) method with the Elecsys automated analyzer in a MODULAR ANALYTICS E170 (Roche Diagnostics).

We conducted a study of each participant's bone mineral density at baseline and at two years of treatment. Bone densitometry was performed by dual-energy X-Ray absorptiometry using a Hologic QDR 4500.

At the onset of the study, patients were classified as calcium lithiasic formers with moderate or severe lithiasic disease based on the changes that had occurred over the previous three years. During the study period, we evaluated the growth of residual lithiasis and relapsing lithiasis by means of an ordinary X-ray of the urinary system performed every six months. At the end of the three-year study, the degree of relapse was determined as well as whether there had been lithiasic growth or decrease due to spontaneous excretion present at the onset of treatment. Possible side effects were measured every six months in both groups.

Statistical analysis

The results of the study were statistically evaluated using a Student's t-test for qualitative-quantitative variable analysis and the chi-square test for qualitative variable analysis. Normality of variables was confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test, and analysis of variance was performed using the Levine test. Statistical significance was assumed where $p \leq 0.05$. The analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows.

RESULTS

The average age of the patients in Group 1 was 51.4 years and that of the patients in Group 2 was 49.1 years. Group 1 consisted of 17 men and 18 women, and Group 2 contained 18 men and 17 women. The variables analyzed before the onset of treatment were not statistically significantly different between the two groups and are shown in Table 1. The lithiasic activity of patients before treatment onset was as follows: Group 1, 37% moderate and 63% severe disease and Group 2, 29% moderate and 71% severe disease; these parameters are not significantly different ($p = 0.35$). All patients had calcium oxalate and calcium phosphate lithiasis, with pure or mixed calcium oxalate being the most frequent type. The groups were homogeneous.

In Group 1, 10 patients started the treatment without lithiasis, while 16 patients began with unilateral calculi <5 mm, 2 patients started with unilateral calculi between 5-10 mm, 5 patients had bilateral lithiasis <10 mm and 2 patients had bilateral calculi between 10-20 mm. In Group 2, 2 patients started the treatment without lithiasis, while 12 patients began with unilateral calculi <5 mm, 4 patients started with unilateral calculi between 5-10 mm, 9 patients had bilateral lithiasis <10mm and 8 patients had bilateral calculi between 10-20 mm.

Analysis of the results showed that, in patients in Group 1, there was a statistically significant decrease in bone turnover markers at two years (alkaline phosphatase, osteocalcin, beta-crosslaps and beta-crosslaps/osteocalcin) and calciuria (mg/24 h) and an increased T-score on bone densitometry of the hip, femoral neck and lumbar spine (Table 2), without changes in other parameters. In Group 2 patients, we observed a statistically significant decrease in bone turnover markers at two years (alkaline phosphatase, osteocalcin, beta-crosslaps and beta-crosslaps/osteocalcin) and calciuria in mg/24 h and an increased T-score on bone densitometry of the hip, femoral neck and lumbar spine (Table 3).

	Group 1	Group 2	p
Age (years)	51.4 ± 9.7	49.1 ± 7.9	n.s.
Serum calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.7	9.4 ± 0.4	n.s.
Serum phosphorus (mg/dl)	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	n.s.
Serum AP (U/l)	72.7 ± 48.2	59.9 ± 15.1	n.s.
Serum iPTH (pg/ml)	51.3 ± 29.5	51.5 ± 17.7	n.s
Osteocalcine (ng/ml)	16.5 ± 6.6	13.5 ± 7.7	n.s.
β-crosslaps (ng/ml)	0.595 ± 0.145	0.599 ± 0.153	n.s.
β-crosslaps / Osteocalcine	0.041 ± 0.019	0.045 ± 0.021	n.s.
Vitamin D (U/L)	23.1 ± 10.1	22.9 ± 10.7	n.s.
Diuresis (ml)	2137.5 ± 686.3	2037.5 ± 831.1	n.s.
Creatinine clearance (ml/min)	112.5 ± 22	113.7 ± 26.8	n.s.
Calciuria (mg/24 h)	312.8 ± 129.9	364.2 ± 148.6	n.s.
Uricosuria (mg/24 h)	597.1 ± 155	625.2 ± 240.1	n.s.
Phosphaturia (mg/24 h)	919 ± 306.1	946.1 ± 328.7	n.s.
Oxaluria (mg/24 h)	32.3 ± 21.3	51.2 ± 59.9	n.s.
Citraturia (mg/24 h)	484.5 ± 253.4	544.1 ± 418.7	n.s.
Magnesuria (mg/ 24 h)	118.2 ± 47.4	119.4 ± 55.7	n.s.
Calciuria/Citraturia	0.64 ± 0.25	0.67 ± 0.25	n.s.
Hip BMD (T-score)	-1.5 ± 0.8	-1.3 ± 0.5	n.s.
Femur neck BMD (T-score)	-1.7 ± 0.5	-1.5 ± 0.5	n.s.
Lumbar spine BMD (T-score)	-2.3 ± 0.4	-2.2 ± 0.5	n.s.

Table 1: Principals basal levels in Group 1 and Group 2 before start the treatment. The results are compared using t-student test. AP: Alkaline phosphatase; iPTH: intact paratohormone; BMD: Bone mineral density

Comparison of the results between the two groups showed that there were no differences in any parameter at the onset of treatment. At two years, patients in Group 2 showed a greater decrease in calciuria and a greater increase in bone mineral density than patients in Group 1 (Table 4). No significant differences were observed in any of the other parameters analyzed.

We analyzed lithiasic activity during the three-year treatment period. In Group 1, 4 moderate relapses were observed (no severe relapses), while in Group 2, only 2 moderate relapses occurred (no severe relapses). The results regarding the lithiasic activity that existed prior to the onset of medical treatment were very significant ($p < 0.0001$). Among patients in Group 1, without lithiasic relapse, in 20 cases the patients are the same, the stone increased in 2 cases, and spontaneous excretion of stone occurred in 3 cases, whereas in patients in Group 2 without lithiasic relapse, 21 cases remained the same, 5 cases showed increased lithiasis, and spontaneous excretion occurred in 7 cases. The differences between the two groups were not significant.

Group 1	Basal	6 months	2 years	p
Serum calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.7	9.2 ± 0.4	9.4 ± 0.7	n.s.
Serum phosphorus (mg/dl)	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.5	n.s.
Serum AP (U/l)	72.7 ± 48.2	60.9 ± 21.6	58.5 ± 20.6	0.04
Serum iPTH (pg/ml)	51.3 ± 29.5	62.2 ± 39.4	55.7 ± 18.5	n.s.
Osteocalcine (ng/ml)	16.5 ± 6.6	12.9 ± 5.5	10.9 ± 3.4	<0.0001
β-crosslaps (ng/ml)	0.595 ± 0.145	0.176 ± 0.108	0.137 ± 0.113	<0.0001
β-crosslaps / Osteocalcine	0.041 ± 0.019	0.015 ± 0.010	0.012 ± 0.009	<0.0001
Vitamin D (U/L)	23.1 ± 10.1	30.7 ± 21.4	27.6 ± 12.7	n.s.
Diuresis (ml)	2137.5 ± 686.3	2060.5 ± 523.6	2045 ± 520.8	n.s.
Creatinine clearance (ml/min)	112.5 ± 22	111.5 ± 26.4	108.1 ± 30.1	n.s.
Calciuria (mg/24 h)	312.8 ± 129.9	258.6 ± 128.1	258.1 ± 101.1	0.02
Uricosuria (mg/24 h)	597.1 ± 155	642.2 ± 252.6	596.2 ± 198.8	n.s.
Phosphaturia (mg/24 h)	919 ± 306.1	963 ± 357.1	887.9 ± 325.6	n.s.
Oxaluria (mg/24 h)	32.3 ± 21.3	35.9 ± 26.9	31.2 ± 16.9	n.s.
Citraturia (mg/24 h)	484.5 ± 253.4	539.2 ± 285.3	535.6 ± 283.8	n.s.
Magnesuria (mg/ 24 h)	118.2 ± 47.4	99.2 ± 30.6	109.6 ± 37.4	n.s.
Calciuria/Citraturia	0.64 ± 0.25	0.48 ± 0.14	0.48 ± 0.13	n.s.
Hip BMD (T-score)	-1.5 ± 0.8		-1.1 ± 0.7	<0.0001
Femur neck BMD (T-score)	-1.7 ± 0.5		-1.3 ± 0.6	<0.0001
Lumbar spine BMD (T-score)	-2.3 ± 0.4		-1.8 ± 0.4	<0.0001

AP: Alkaline phosphatase; iPTH: intact paratohormone; BMD: Bone mineral density

Table 2: In this table we can see the levels of serum and urine parameters and bone mineral density before start treatment, 6 months later start treatment and 2 years after start treatment in group 1. We compare the levels before treatment with 2 years later applying t-student test

In Group 1 patients, who were treated with alendronate sodium alone at baseline (six months), there was a slight decrease in calcium and phosphorus plasma levels and elevation of iPTH and Vitamin D, which tended to baseline levels at the 2nd year of treatment. Group 2 patients, who were treated with alendronate sodium + hydrochlorothiazide, showed no changes in calcium, phosphorus, iPTH or Vitamin D levels; however, patients in this group showed a decrease in potassium and slightly significant elevations of uric acid and glucose in plasma ($p<0.05$); in urine, a progressive decrease in urinary oxalate excretion and discrete magnesuria elevation was observed. These changes were not observed in Group 1 patients. The elimination of citrate in 24-hour urine increased in Group 1 and decreased in Group 2; however, the decrease in the calcium/citrate ratio was higher in Group 2. In both groups, a urine output of > 2 L/day was observed throughout the study period, with a slight increase in Group 2. No side effects were observed.

Group 2	Basal	6 months	2 years	p
Serum calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.4	9.3 ± 0.4	9.4 ± 0.6	n.s.
Serum phosphorus (mg/dl)	3.1 ± 0.5	3 ± 0.5	2.9 ± 0.5	n.s.
Serum AP (U/l)	59.9 ± 15.1	59.6 ± 14.9	53 ± 13	<0.0001
Serum iPTH (pg/ml)	51.5 ± 17.7	54.2 ± 17.4	50.4 ± 21.7	n.s.
Osteocalcine (ng/ml)	13.5 ± 7.7	13.8 ± 8.6	10.6 ± 5.6	<0.0001
β-crosslaps (ng/ml)	0.599 ± 0.153	0.273 ± 0.215	0.125 ± 0.081	<0.0001
β-crosslaps / Osteocalcine	0.045 ± 0.021	0.018 ± 0.009	0.012 ± 0.005	<0.0001
Vitamin D (U/L)	22.9 ± 10.7	20.7 ± 8.3	22.2 ± 10.6	n.s.
Diuresis (ml)	2037.5 ± 831.1	2256.7 ± 748.9	2215 ± 577.6	n.s.
Creatinine clearance (ml/min)	113.7 ± 26.8	108.1 ± 25.8	115.2 ± 28.1	n.s.
Calciuria (mg/24 h)	364.2 ± 148.6	287.3 ± 130.2	218.5 ± 78.6	<0.0001
Uricosuria (mg/24 h)	625.2 ± 240.1	617.3 ± 179.9	639.3 ± 183.1	n.s.
Phosphaturia (mg/24 h)	946.1 ± 328.7	1029.8 ± 316.9	968.5 ± 319.4	n.s.
Oxaluria (mg/24 h)	51.2 ± 59.9	48.5 ± 50.8	42.6 ± 38.2	n.s.
Citraturia (mg/24 h)	544.1 ± 418.7	557.3 ± 304.8	504.3 ± 329.1	n.s.
Magnesuria (mg/ 24 h)	119.4 ± 55.7	126.3 ± 73.4	126.6 ± 46.2	n.s.
Calciuria/Citraturia	0.67 ± 0.25	0.51 ± 0.18	0.43 ± 0.13	n.s.
Hip BMD (T-score)	-1.3 ± 0.5		-0.6 ± 0.5	<0.0001
Femur neck BMD (T-score)	-1.5 ± 0.5		-1 ± 0.5	<0.0001
Lumbar spine BMD (T-score)	-2.2 ± 0.5		-1.4 ± 0.6	<0.0001

AP: Alkaline phosphatase; iPTH: intact paratohormone; BMD: Bone mineral density

Table 3: In this table we can see the levels of serum and urine parameters and bone mineral density before start treatment, 6 months later start treatment and 2 years after start treatment in group 2. We compare the levels before treatment with 2 years later applying t-student test

	Group 1	Group 2	p
Serum calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.7	9.4 ± 0.6	n.s.
Serum phosphorus (mg/dl)	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.5	n.s.
Serum AP (U/l)	58.5 ± 20.6	53 ± 13	n.s.
Serum iPTH (pg/ml)	55.7 ± 18.5	50.4 ± 21.7	n.s.
Osteocalcine (ng/ml)	10.9 ± 3.4	10.6 ± 5.6	n.s.
β-crosslaps (ng/ml)	0.137 ± 0.113	0.125 ± 0.081	n.s.
β-crosslaps / Osteocalcine	0.012 ± 0.009	0.012 ± 0.005	n.s.
Vitamin D (U/L)	27.6 ± 12.7	22.2 ± 10.6	n.s.
Diuresis (ml)	2045 ± 520.8	2215 ± 577.6	n.s.
Creatinine clearance (ml/min)	108.1 ± 30.1	115.2 ± 28.1	n.s.
Calciuria (mg/24 h)	258.1 ± 101.1	218.5 ± 78.6	0.05
Uricosuria (mg/24 h)	596.2 ± 198.8	639.3 ± 183.1	n.s.
Phosphaturia (mg/24 h)	887.9 ± 325.6	968.5 ± 319.4	n.s.
Oxaluria (mg/24 h)	31.2 ± 16.9	42.6 ± 38.2	n.s.
Citraturia (mg/24 h)	535.6 ± 283.8	504.3 ± 329.1	n.s.
Magnesuria (mg/ 24 h)	109.6 ± 37.4	126.6 ± 46.2	n.s.
Calciuria/Citraturia	0.74 ± 0.83	0.92 ± 1.34	n.s.
Hip BMD (T-score)	-1.1 ± 0.7	-0.6 ± 0.5	0.002
Femur neck BMD (T-score)	-1.3 ± 0.6	-1 ± 0.5	0.01
Lumbar spine BMD (T-score)	-1.8 ± 0.4	-1.4 ± 0.6	0.003

AP: Alkaline phosphatase; iPTH: intact paratohormone; BMD: Bone mineral density

Table 4: Principals serum and urine levels in Group 1 and Group 2, 2 years later start the treatment. The results are compared using t-student test.

Over the course of the study, both groups exhibited a decrease in bone turnover markers and calciuria and bone densitometry improvement; however, patients in Group 2, who were treated with alendronate + hydrochlorothiazide, showed a greater decrease in calciuria and a greater increase in bone mineral density.

DISCUSSION

Approximately 60% of patients with calcium renal lithiasis have hypercalciuria, and osteopenia/osteoporosis is detected in 55% of patients with hypercalciuria (6, 7, 19). Osteopenia has also been observed in patients with lithiasis without hypercalciuria (20). In a group of normocalciuric patients with calcium calculi, Tugcu observed osteoporosis in 11.3% and osteopenia in 65.4%, compared to 20% of patients with osteopenia in a control group (21). We consider that a relationship between osteopenia/osteoporosis and calcium

nephrolithiasis can be established (1, 5) and that, where the two conditions co-exist, treatment for both conditions is needed (10).

Thiazides increase distal tubular calcium reabsorption by the kidneys. Due to this hypocalciuric effect, they are used for hypercalciuric calcium renal lithiasis prophylaxis (22). The hypocalciuric effect of thiazides in prolonged treatment (18-24 months) may have a limited action, and, in some cases, such treatment is associated with a return to previous levels of calciuria, particularly in absorptive hypercalciuria. Fernandez (11) observed this limiting effect in 25% of patients with subsequent hypocalciuric activity recovery after 24 months and without “therapeutic vacation”. Today, thiazides are considered the treatment of choice for hypercalciuria except in cases of hypercalciuria related to primary hyperparathyroidism (23, 24). It has been shown that patients treated with thiazides have a significantly lower incidence of relapse of lithiasis and that the elimination of residual lithiasic fragments after application of kidney shock waves is higher in patients treated with thiazides, especially among patients with hypercalciuria (11, 25).

It has been demonstrated in clinical studies that the hypocalciuric effect of thiazides results in a positive calcium balance that hinders the action of PTH and decreases bone resorption (12). Legrout-Gerot showed that thiazides exert effects similar to those of calcium and vitamin D on bone calcium levels (13) without increasing the risk of lithiasis; prolonged treatment with vitamin D may induce nephrocalcinosis and lithiasis (14). In patients with osteopenia/osteoporosis and lithiasis, it is evident that replacing vitamin D with thiazides while maintaining normal calcium intake is prophylactic for the relapse of lithiasis while maintaining bone mineralization. The effect of calcium and vitamin D or thiazides on bone mineralization is limited and in some cases insufficient; therefore, drugs such as bisphosphonates, which have antiresorptive effects, must sometimes be used. In patients with renal lithiasis, calcitonin and vitamin D should not be used (14, 15).

Bisphosphonates have a demonstrated ability to prevent bone mass loss and to decrease fracture incidence, calcemia and calciuria. Oral calcium

supplementation is recommended to prevent hypocalcemia and PTH elevation induced by bisphosphonates. If hypercalcemia occurs, we recommend replacing calcium supplements with thiazide (15, 26). In this study, we observed that despite dietary calcium supplementation in the group of patients treated with alendronate sodium, an elevation of iPTH and vitamin D was produced with a trend of return to subsequent baseline levels. The effect was not observed in patients treated with hydrochlorothiazide in conjunction with alendronate sodium. Thiazides reduce the levels of iPTH and bone resorption and may stimulate the action of osteoblasts and inhibit the action of osteoclasts (27).

Because bisphosphonates have been proven to be effective in preventing dental calculi and tissue, arterial, cardiac and renal calcification, they are used in treatment for the prevention of nephrocalcinosis and renal calculi (15, 28). In 1979, Bone observed in a group of 12 patients with unselected renal calcium lithiasis that treatment with first-generation bisphosphonates for 30 months significantly decreased or suppressed the formation of new calculi in seven cases and resulted in no change in five cases, while three patients showed weakness and musculoskeletal pain (two of these patients had elevation of alkaline phosphatase, and the other developed osteopenia) (29). The authors acknowledge the efficacy of bisphosphonates in the prevention of recurrent calcium lithiasis; however, due to the lack of effectiveness of bisphosphonates in some patients and the aforementioned adverse effects, their clinical utility is considered limited (30). Today, bisphosphonates are indicated in patients with osteopenia/osteoporosis and renal lithiasis, and modern hypercalciuric amino-bisphosphonates do not produce osteopenia (15, 1). It has been shown that alendronate sodium inhibits the formation of calcium phosphate microliths in cell culture (17) and that, due to its hypocalciuric effect, it decreases urinary supersaturation and calcium oxalate crystal formation in hypercalciuric rats (15, 32). In a clinical study, Weisinger observed that patients with elevated bone resorption markers typically have hypercalciuria and that treatment with alendronate sodium normalizes bone resorption markers and calciuria, while the hypocalciuric effect is not observed in normocalciuric patients (16). In a randomized clinical trial of patients with increased bone

resorption, Ruml showed that alendronate sodium significantly decreases calciuria and the rate of formation of oxalate and calcium phosphate (18). Similar results were obtained in this study; during the three year follow-up, no adverse effects were observed on bone, consistent with results reported by others (27).

Treatment with alendronate sodium reduces osteoporosis, improves calcium phosphate precipitation and can be monitored by determining plasma beta-CrossLaps (5, 33, 34). This study showed that sodium alendronate reduces bone remodeling markers, has a significant effect on bone resorption and reduces the beta-CrossLaps/osteocalcin ratio. However, treatment with bisphosphonates should not replace other established methods of calcium renal lithiasis prevention such as regulation of dietary habits, increased oral fluid intake, exercise and treatment with citrate, allopurinol or thiazides.

We believe that, in patients with osteopenia/osteoporosis and renal calcium lithiasis, treatment with aminobisphosphonates should be associated with an adequate intake of calcium in the diet to offset a negative calcium balance, especially at the onset of treatment. In this manner, we have achieved significant results in the control of bone disease and renal lithogenic activity without side effects. We agree with Giusti that better control of calciuria and bone mineralization is obtained when alendronate sodium and hydrochlorothiazide (or another drug with effects similar to those of thiazide) are combined (35). In patients who received 50 mg/day hydrochlorothiazide, greater urinary excretion of magnesium and decreased urinary oxalate excretion has been observed (36). **In these patients, citraturia also declined but with a similar ratio of calcium/citrate compared to the group treated only with alendronate sodium.**

According to the results of this study of patients with relapsing calcium renal lithiasis and bone loss, aminobisphosphonates reduce renal lithogenic activity and increase bone mineral density, and the effect of bisphosphonates on osteopenia/osteoporosis and calciuria is greater when alendronate sodium is combined with hydrochlorothiazide therapy.

REFERENCES

1.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. Urol Int. 2004; 72 Suppl 1:17-19.

2.- Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Müller G, Coe BJ, Parks JH, Coe FL. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. Kidney Int. 2003; 63: 662-9.

3.- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 133-139.

4.- Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2209-2214.

5.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Muñoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, Garrido-Gomez J, Lahoz-Garcia C, Zuluaga-Gomez A. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. BJU Int. 2011 May 9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10167.x.

6.- Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. Urol Res. 2005; 33: 247-253.

7.- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Ros I,Muxí A, Reyes R, Guañabens N. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? Clin Exp Rheumatol. 2008; 26: 582-588.

8.- Stoermann Chopard C, Jaeger P. Is kidney stone a bone disease? Rev Med Suisse. 2009; 5: 1314-7.

9.- García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol. 1997; 11: 578-583.

10.- Tsuji H, Umekawa T, Kurita T, Uemura H, Iguchi M, Kin K, Kushida K. Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. Int J Urol. 2005; 12: 335-339.

11- Fernández A, Arrabal-Martín M, García MJ, and cols. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. Actas Urol Esp. 30: 305-9; 2006.

12.- Suarez Fernandez C, Ruilope Urioste LM. Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis. An Med Interna. 13: 401-6; 1996.

13.- Legroux-Gerot I, Catanzariti L,Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. Joint Bone Spine. 71: 51-5; 2004.

14- Jackson RD, LaCroix AZ. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 354: 669-83; 2006.

15.- Arrabal-Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. Arch Esp Urol. 2007; 60: 745-754.

16.- Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martinez V, Bellorin-Font E. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of aminobisphosphonate alendronate. Medicina (B Aires). 57 Suppl 1:45-8; 1997.

17.- Senzaki H, Yasui T, Okada A, Ito Y, Tozawa K, Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. Urol Res. 32: 223-8; 2004.

18- Ruml LA, Dubois SK,Roberts ML, Pak CY. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bed rest by alendronate. J Bone Miner Res. 10: 655-62; 1995.

19.- Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. Nephron.1996; 73: 557-560.

20.- Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1525-1532.

21.- Tugcu V, Ozbek E, Aras B, Ozbay B, Islim F, Tasci AI. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. Urol Res. 2007; 35: 29-34.

22-Cachat F, Barbey F, Daudon M. Medical treatment of urinary lithiasis. Rev Med Suisse Romande. 2004; 124: 461-4.

23.- Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol. 1999; 13: 679-85.

24- Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. BJU Int. 2001; 88: 158-68.

25- Arrabal-Martín M, Fernandez A, Arrabal-Polo MA, and cols. Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides. Urology 2006; 68: 956-9.

26.- Arrabal-Martín M, Gutiérrez Tejero F, Zuluaga Gómez A. Hypercalcemic syndrome, urinary lithiasis and bone disease. In: Lancina Martín JA, Arrabal Martín M. "Systemic disease and urinary lithiasis", pp. 15-50. Vision Net, Madrid, 2004.

27.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. Kidney International 2011; 79: 393-403.

28- Sikder MN, Itoh M, Iwatsuki N, Shinoda H. Inhibitory effect of a novel bisphosphonate, TRK-530, on dental calculus formation in rats. J Periodontol. 2004; 75: 537-45.

29.- Bone HG 3rd, Zerwekh JE, Britton F, Pak CY. J Urol. Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. J Urol. 1979; 121: 568-71.

30.- Vaidyanathan S, Watson ID, Jonsson O, Buczynski AZ, Grases F, Heilberg IP, Yasui T, Wyndaele JJ, Tozawa K, Kohri K, Schurch B, Hughes PL, Singh G, Soni BM, Sett P, Fraser WD. Recurrent vesical calculi, hypercalciuria, and biochemical evidence of increased bone resorption in an adult male with paraplegia due to spinal cord injury: is there a role for intermittent oral disodium etidronate therapy for prevention of calcium phosphate bladder stones? Spinal Cord. 2005; 43: 269-77.

31-Heilberg IP, Martini LA, Teixeira SH, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Lobao R, Draibe SA. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis

patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. Nephron. 1998; 79: 430-7.

32-Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetically hypercalciuric rats. Kidney Int. 1999; 55: 234-43.

33.- Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, Tozawa K, Kohri K. Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. Urol Int. 2009; 83: 226-229.

34.- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2215-2220.

35.- Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Siccardi V, Palummeri E, Bianchi G. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1472-1477.

36.- Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 1893-1903.

IV. DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

1.- ALTERACIONES BIOQUÍMICAS EN PACIENTES CON LITIASIS URINARIA

La litiasis urinaria es una enfermedad frecuente, la incidencia estimada en Europa y países desarrollados es de 0.5-1%, con una prevalencia del 5-10%. En España, según el estudio realizado por el grupo de urolitiasis de la Asociación Española de Urología (AEU) en 1984, la incidencia anual es de 0.27%, con una prevalencia de 4.16% (prevalencia en el 4.8% de hombres frente a 3.8% en mujeres), con un pico de máxima frecuencia entre la tercera y la quinta década de la vida. Se observa un alto porcentaje de recidivas, 50% a los 5 años, 60% a los 8 años y de hasta un 70% en plazos mayores de tiempo[1].

La litotricia extracorpórea y las técnicas endourológicas, han disminuido considerablemente la morbilidad, número de estancias hospitalarias y la inactividad laboral, derivadas de la cirugía abierta en la litiasis urinaria[210, 211], sin embargo ha aumentado la frecuencia de cólicos renales y la prevalencia de la enfermedad, por persistencia de fragmentos residuales tras la aplicación de las ondas de choque. No existen datos epidemiológicos recientes, sin embargo en el estudio de Sánchez-Martín se estima que en España la prevalencia actual de la litiasis renal es del 5,06%, que corresponde a 2.233.214 de casos[8], con una incidencia nacional media de 0,73% (325,079 nuevos casos por año), datos cercanos a los referidos por autores que han realizado estudios de campo (incidencia anual de 0.3-0.8)[212] o a los realizados en USA y Países Europeos[213, 214]. En USA el 5% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos una litiasis renal a lo largo de su vida con un coste aproximado de 2.1 billones de dólares[44].

Diversos factores han sido implicados en la epidemiología de la litiasis urinaria[10, 55] entre los que cabe destacar:

Litiasis renal cálcica y pérdida de densidad mineral ósea

a) Factores intrínsecos

1. Genéticos (acidosis tubular renal, cistinuria, hiperoxaluria primaria)

2. Raza (más frecuente en caucásicos y euroasiáticos)

3. Edad (adultos mayores de 40 años)

4. Sexo (más frecuente en varones)

b) Factores extrínsecos

1. Geográficos (más frecuente en regiones tropicales)

2. Ambientales (más frecuente en los meses calurosos)

3. Alimentarios (ingesta de proteínas animales y/o restricción de calcio en la dieta)

4. Socioeconómicos (más frecuente en profesiones sedentarias y de clase social media)

La litiasis urinaria se manifiesta habitualmente en forma de crisis reiteradas de cólico renal y genera un elevado número de consultas médicas y de ingresos hospitalarios, de gran repercusión económica y social. Los cálculos < 5 mm tienen alta probabilidad de expulsión, que se reduce al 50% cuando el cálculo mide entre 5-7 mm; cuando la litiasis es > 7 mm, en un elevado porcentaje requiere tratamiento instrumental[60]. La tendencia natural a que aumente la frecuencia de esta enfermedad de origen multifactorial (factores locales y sistémicos) y vinculada con el desarrollo socio-cultural, encuadra a la urolitiasis en el grupo de las "enfermedades de la civilización".

La formación del cristal y su crecimiento en la orina es un proceso complejo en el que participan numerosos factores, el fenómeno central corresponde al proceso de sobresaturación/cristalización, influido por la ausencia de inhibidores de la precipitación cristalina, fenómenos de epitaxia e inducción y factores anatómicos[1, 44, 60].

Podemos clasificar los cálculos del aparato urinario en grupos de: a) litiasis cálcica de oxalato y fosfato cálcico; b) cálculos de ácido úrico y uratos; c) litiasis infecciosa de fosfato amónico magnésico, fosfatos básicos, urato amónico etc.; d) litiasis de cistina y aminoácidos; y e) grupo de litiasis menos frecuentes y raras, de origen farmacológico y compuestos orgánicos. Con frecuencia se observan diferentes composiciones en el mismo cálculo, la asociación más frecuente es la de oxalato y fosfato cálcico. No obstante los cálculos se identifican por el componente mayoritario y/o por su estructura, Grases los agrupa en 10 tipos y Daudon en 6 grupos y 21 subtipos, ambos autores dan recomendaciones sobre composición y posibles causas etiológicas, destacando especialmente la relación entre los cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar y su origen en la placa de Randall, y en otros casos en relación con trastornos metabólicos que favorecen la sobresaturación de sales litógenas y la precipitación de las mismas[4,5]. En el estudio de Pak, se observa que la diarrea crónica e hiperoxaluria se asocian a litiasis de oxalato cálcico, la hipercalciuria absortiva, hiperparatiroidismo primario y acidosis tubular renal se asocian con litiasis mixta de oxalato y fosfato cálcico, la hipocitraturia se asocia a litiasis cálcica y litiasis infectiva; por otra parte la litiasis de ácido úrico se asocia con la diátesis gotosa, la litiasis de brushita se asocia con hipercalciuria y acidosis tubular renal, la litiasis de cistina con cistinuria y la litiasis de estruvita con infección urinaria, sin embargo la litiasis pura o mixta de oxalato y/o fosfato cálcico fue raramente asociada a una alteración metabólica concreta[215], por lo que es necesaria la evaluación metabólica para llegar a un diagnóstico.

Las alteraciones bioquímicas de la orina pueden ser de origen renal o prerrenal como consecuencia de agentes exógenos (hábitos, alimentación, fármacos, bacterias…) o endógenos (endocrinos, metabólicos, inmunológicos, tubulopatías...), que pueden integrarse bajo la denominación de enfermedades sistémicas relacionadas con la litiasis urinaria: a) Enfermedades endocrinas y metabólicas. b) Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. c) Enfermedades del aparato digestivo. d) Enfermedades inmunológicas y

tubulopatías. e) Dietas, intoxicaciones y fármacos litógenos. f) Alteraciones del metabolismo de las purinas. A pesar de esta amplia relación de entidades con potencial litógeno, en más del 50% de los casos tenemos que continuar asumiendo el origen idiopático de los cálculos del aparato urinario o relacionarlos con fenómenos físico-químicos y anatómicos locales[2]. El 8-10% de la población formará un cálculo a lo largo de su vida y aproximadamente el 50% de los casos tendrán otro episodio en cinco años, pudiendo llegar al 70% a los 10 años[44, 55], por lo que es necesario controlar las recidivas con una asistencia sanitaria adecuada[215].

Una evaluación clínica y metabólica básica tras el primer episodio de litiasis nos permite controlar los hábitos de vida, alimentación o consumo de fármacos litógenos[216] y en algunos casos realizar el diagnóstico precoz de enfermedades graves (endocrinas, leucemia-linfomas, acidosis, gota, mieloma múltiple…). En estos casos o en pacientes con litiasis recurrente debemos realizar estudios complementarios, instaurar tratamiento médico-quirúrgico o profilaxis farmacológica de las recidivas[202, 217].

No es fácil establecer un protocolo de estudio básico de la enfermedad litiásica, dado su origen multifactorial, que puede responder a factores anatómicos, genéticos, hábitos alimenticios, abuso de medicamentos, alteraciones de la absorción intestinal, función renal, alteración endocrino-metabólica, etc. Se recomienda estudio basal en régimen ambulatorio respetando la alimentación habitual[218], debemos tener en cuenta que la dieta restrictiva en calcio puede dar lugar a hiperoxalurias moderadas por aumento de la absorción de oxalato como se ha detectado en el 8% de los casos de un grupo control frente a 12% de un grupo de pacientes[7]. Para poner de manifiesto la hipercalciuria absortiva tipo II se puede realizar un test de sobrecarga oral cálcica.

La actividad litogénica es muy variable y se expresa de diferentes formas clínicas, lo que da lugar a diferentes grados de enfermedad que se clasifican en leve, moderada y grave:

a) Definición enfermedad litiásica

· Enfermedad Leve: Litiasis renal ≤ 2 cm (1-2 cálculos), con riñón contralateral sano, sin recidiva o recidiva leve

· Enfermedad Moderada: Enfermedad leve con recidiva moderada

· Enfermedad Grave: Litiasis > 2 cm o más de 2 cálculos o recidiva grave

Observamos como la morbilidad de la enfermedad litiásica se vincula a la frecuencia de las recidivas, la recidiva puede ser grave, moderada o leve.

b) Definición recidiva litiásica

Recidiva Grave: Recidiva antes de 12 meses (Dos episodios en 1 año)

Dos recidivas en 3 años (Tres episodios en 3 años)

Recidiva Moderada: Recidiva entre 2º y 5º año (Dos episodios en 2-5 años)

Recidiva Leve: Recidiva en 6º año o posterior (Dos episodios en periodo > 5 años)

En función de la composición de los cálculos, los pacientes se clasifican en formadores de litiasis no cálcica y formadores de litiasis cálcica de oxalato y/o fosfato cálcico[219]. Según esta clasificación de pacientes formadores de urolitiasis, en los pacientes con litiasis no cálcica se deben realizar estudios específicos relacionados con la composición del cálculo para conocer y tratar su causa. En los pacientes con litiasis cálcica se recomienda que en los casos de enfermedad inicial o recidivante con enfermedad leve/moderada sin litiasis residual se debe realizar estudio básico y aplicar medidas preventivas generales. En los casos de enfermedad o recidiva grave con o sin litiasis residual y en todos los pacientes con litiasis cálcica y factores de riesgo litógeno, se debe realizar estudio metabólico y aplicar medidas preventivas específicas y/o farmacológicas[6, 220].

Por tanto, en pacientes sin litiasis residual con enfermedad leve/moderada y sin factores de riesgo específicos, se recomienda una evaluación simplificada que consistirá en la historia clínica, estudios de imagen, análisis del cálculo y estudio bioquímico básico: Plasmático (Creatinina, Acido úrico, Ca, Na, K, Proteínas) y análisis sedimento urinario/urocultivo.

Se debe realizar estudio metabólico a todos los pacientes con litiasis residual y en los casos de enfermedad o recidiva grave con o sin litiasis residual y/o con factores de riesgo específicos. El estudio metabólico se realizara, 3-4 semanas después de la resolución de un episodio agudo o tratamiento instrumental[6].

En pacientes con cálculos compuestos de ácido úrico, la evaluación debería limitarse al estudio del metabolismo de las purinas (uricosuria, uricemia, pH urinario).

En pacientes con cálculos compuestos de cistina, la evaluación debería limitarse al estudio de los aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina y arginina).

En pacientes con cálculos compuestos de fosfato amónico magnésico puro, se recomienda estudio y tratamiento de infección urinaria. Si persiste actividad litógena o pH alcalino sin infección urinaria, se deben investigar otras anomalías litogénicas.

En el estudio de **factores físico-quimicos en pacientes con litiasis renal** se ha seguido la metodología propuesta por Pak, dieta con restricción de calcio en los días previos a la recogida de orina de 24 horas y siempre se realizó el test de sobrecarga oral cálcica. En los dos grupos, pacientes con litiasis urinaria y controles, se ha realizado:

a) Determinaciones en plasma: Glucosa, creatinina, ácido úrico, electrolitos, calcio, fósforo, proteínas, fosfatasa alcalina, PTH si niveles de calcio o fósforo sérico alterados, (Vitamina D si PTH elevada).

b) Determinaciones en orina de 24 horas: Creatinina, urea, ácido úrico, electrolitos (Na y K), calcio, fósforo, oxalato, magnesio, citrato.

c) Determinaciones en orina post-ayuno: pH, densidad, sedimento, calcio, creatinina, Test de Brand (Tambien suele dar positivo en casos de Homocistinuria), si es posible, confirmar con determinación de cistina en orina de 24 horas.

d) Test de sobrecarga oral de calcio (1 gramo) y determinación del cociente calcio/creatinina en orina de 4 horas.

En general se ha observado una diuresis más elevada en el grupo de pacientes frente a controles, diferencias que pueden explicarse por el "stone clinic effect", es decir, por el efecto positivo que tiene entre los pacientes litiásicos, el conocimiento de la enfermedad y su prevención con la mayor ingesta de líquidos[221]. El efecto de dilución al aumentar la diuresis afecta también a los factores inhibidores y así la concentración de citrato es significativamente inferior en los pacientes, lo que puede justificar el mayor riesgo de precipitación en los pacientes que en los controles, por tanto la recomendación de aumentar la ingesta de líquidos debe complementarse con aporte oral de citratos[222].

A pesar de que el estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal[7] se realizó con restricción de calcio, la calciuria de 24 horas y el cociente calcio/creatinina post-ayuno en el grupo de pacientes tienen valores superiores a los del grupo control de forma significativa, posiblemente en relación con el consumo de proteínas[223], azucares refinados[224] y mayor eliminación urinaria de cloruro sódico. Los niveles plasmáticos de fosfato y RTP también son más bajos en el grupo de pacientes.

El concepto clásico de hipercalciuria de 24 horas no es suficiente para detectar hipercalciurias mínimas transitorias que pueden ser origen de una nucleación; y por otro lado, el parámetro de calciuria por kilo de peso y día, no es indicativo de sobresaturación urinaria. Bordier et al[225], fijaron el límite de excreción urinaria de calcio en más de 250 mg/día en las mujeres y más de 300

mg/día en los varones, con una ingesta de calcio de 400 mg/día. Puede ser más relevante en la génesis de un cálculo, la sobresaturación permanente o intermitente de calcio en la orina que la hipercalciuria global. Se considera que concentraciones de calcio urinario mayores de 15 mg/dl producen la formación de cristales[226]. La doble evaluación del cociente calcio/creatinina pre y post-sobrecarga oral cálcica, facilita la clasificación de la hipercalciuria en absortiva, renal y resortiva, siendo frecuentes las formas mixtas [227, 228]. El test de las tiacidas facilita el diagnostico diferencial entre hipercalciuria renal y resortiva por hiperparatiroidismo normocalcémico[58]; en el HPT normocalcémico las tiacidas producen elevación del calcio plasmático y la PTH se mantiene elevada, sin embargo en la hipercalciuria renal, las tiacidas mantienen los niveles de calcio en rango normal y descienden los valores de PTH a rango normal.

La cantidad de oxalato presente en la orina en cualquier momento, según Robertson, puede ser diez veces más importante en la nucleación del oxalato cálcico que la cantidad de calcio, fosfato o ácido úrico[229]. La mayoría del oxalato excretado por el riñón procede de la síntesis endógena a partir del ácido ascórbico y del ácido glioxílico, y sólo un 10-15% procede de la dieta[7]. En este estudio, se han observado diferencias significativas entre pacientes y controles en la oxaluria de 24 horas y en el cociente oxalato/creatinina, lo que concuerda con el importante papel atribuido al oxalato en la formación de la litiasis oxalocálcica[230], sin embargo no debemos olvidar que una dieta normocálcica puede corregir las frecuentes hiperoxalurias moderadas[231], de origen absortivo por bajos niveles de calcio en la dieta (este estudio se ha realizado con restricción de calcio en la dieta).

Aunque existe una clara tendencia a la hiperuricosuria en el grupo de pacientes, la significación estadística en relación con el grupo control es baja. Estos resultados no están en contradicción con la evidencia de que las dietas ricas en purinas predisponen a la formación de cálculos de ácido úrico[232], pero sí con el discutido papel del ácido úrico en la nucleación heterogénea del oxalato cálcico[233]. El 26% de los enfermos con litiasis cálcica presentan

hiperuricosuria y el 27% de las hipercalciurias se asocian a hiperuricosuria. En este estudio la hiperuricosuria se ha detectado en el 30% de los pacientes, frecuencia similar a la referida por otros autores en pacientes con litiasis cálcica[234], sin embargo en el grupo control se detecta en el 36% de los casos, por lo que se debe considerar como un factor litogénico complementario y relacionado con hiperabsorción intestinal y excreción renal elevada, en otros casos está relacionada con la gota o tubulopatías[235].

Los pacientes con cálculos de ácido úrico, generalmente presentan: volumen urinario bajo, hiperuricosuria y pH ácido. La hiperuricosuria depende de tres factores: hiperabsorción intestinal por alimentación rica en purinas, producción anormal endógena congénita o adquirida (gota primaria o secundaria), y excreción renal elevada por excesivo aporte, tubulopatías o administración de fármacos uricosúricos[7]. Aclaramiento de ácido úrico normal y uricemia normal pueden indicar un origen entérico, sin embargo un aclaramiento alto de ácido úrico junto a hipouricemia permite sospechar el origen renal de la hiperuricosuria. El test de supresión con Pirazinamida (inhibe la secreción tubular de ácido úrico) nos permite identificar si el defecto de reabsorción tubular de ácido úrico es presecretor o postsecretor[2]. En la precipitación de los cálculos de ácido úrico es fundamental el pH ácido mantenido[236], en ningún caso del grupo control se ha detectado oliguria ácida.

La acidosis tubular renal, enfermedades que cursan con diarrea crónica y/o hiperoxaluria entérica, hipokaliemia, dietas hiperproteicas, etc., son causas de acidosis. En la acidosis se aumenta la reabsorción tubular de citrato, disminuye su síntesis y se reduce el nivel de citrato urinario[237]. En la acidosis tubular renal tipo I hereditaria (completa o incompleta) o secundaria (relacionada con mieloma múltiple, hipergammaglobulinemias, hepatitis crónica, cirrosis, lupus eritematoso, enfermedad de Sjögren, espongiosis renal, glucogenosis tipo I, etc,) se produce hipercalciuria, hipocitraturia, hipokaliemia, hipercloremia y pH urinario alcalino, alteraciones ideales para la precipitación del fosfato cálcico[238], se presenta en el 3.5% de los pacientes y en ningún caso del grupo control, su diagnóstico debe ser confirmado con análisis de pH y

PCO_2 en sangre y orina, el gradiente positivo de la PCO_2 en orina debe ser < 20 en relación con la PCO_2 plasmática y pH urinario > 6, en la ATR completa existe acidosis metabólica[205, 239].

La infección urinaria se incluye entre las complicaciones de la litiasis, y como elemento etiológico de la enfermedad litiásica[240]. La litiasis séptica o infecciosa por norma, corresponde a fosfato amónico magnésico (struvita) asociada a fosfatos cálcicos básicos no estequiométricos (carbonato apatito), carbonato cálcico, urato amónico. Los signos de litiasis de estruvita son: pH urinário > 7, litiasis coraliforme y cultivo urinario con germen productor de ureasa[237] .Se necesita un alto nivel de amonio en la orina para que ésta esté sobresaturada para la formación de struvita[241].

Existen diferencias muy significativas en la citraturia de 24 horas, el 80% de los controles presentan citraturias superiores a 500 mg/24 horas y el 60% de los pacientes citraturias inferiores a este valor discriminante. Desde los estudios de Shorr en 1942, numerosos autores confirman el papel de la hipocitraturia en la litiasis recurrente y el efecto de la profilaxis con citratos[222]. La hipocitraturia se relaciona con distintas causas de acidosis intracelular, tales como: fallo renal, déficit de potasio, acidosis tubular renal distal, estados diarreicos crónicos, y fármacos como la acetazolamida, topiramato[237]. Algunos autores atribuyen al magnesio un efecto inhibidor en la precipitación del oxalato cálcico[242], en este estudio no se observan diferencias significativas entre ambos grupos, se presenta en el 3% de los pacientes y en ningún caso del grupo control.

En todos los casos del grupo de pacientes se detectan una o varias alteraciones bioquímicas y solo el 24% de los controles presentan un estudio normal. Estas alteraciones bioquímicas deben ser valoradas junto con los datos clínicos y características de los cálculos, algunas nos aportan datos sobre excesos dietéticos[243], como es la eliminación elevada de cloruro sódico que refleja una dieta hipercalórica o poco equilibrada, la hiperuricosuria enterorrenal, presente en un elevado número de controles[7], igual ocurre con la hipercalciuria absortiva tipo II, que refleja una hipercalciuria relativa

intermitente, en conjunto estas alteraciones se expresan en el 78% de los controles y 89% de los pacientes. Si eliminamos las alteraciones bioquímicas relacionadas con hábitos dietéticos, en el 84% de los casos del grupo control el estudio metabólico sería normal frente al 26% del grupo de pacientes.

La alteración metabólica más frecuente en el grupo de pacientes es la hipercalciuria, 52% de los casos, resultados similares a los de otros autores[244], predominando las de origen absortivo[215], relacionadas con hipervitaminosis D (hiperdosificación, hipersensibilidad o exposición prolongada a rayos ultravioleta), sarcoidosis de Besnier-Boeck-Schauman, hipotiroidismo, síndrome de Fanconi[205], etc. Cuando no es posible subclasificar la hipercalciuria o esta se asocia a RTP baja se debe completar el estudio determinando PTH, Vitamina D y fosfatasa alcalina en plasma, el test de las tiacidas nos permite diferenciar entre hipercalciuria renal e hiperparatiroidismo normocalcémico[245]. En otros casos la hipercalciuria puede estar relacionada con hipoparatiroidismo, exceso de glucocorticoides, administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos no tiacídicos, enfermedad de Wilson, acidosis metabólica, displasias tubulares, acidosis tubular renal, sobrecarga de carbohidratos[246].

El 36% de los pacientes presentan hiperoxaluria, no obstante el 12% de los casos corresponden a hiperoxalurias moderadas, Hallson y Rose atribuyen a la oxaluria un importante papel en la litogénesis[247]. La hiperoxaluria endógena (pacientes sin diarrea crónica y oxaluria > 70 mg/24 h, generalmente > 100 mg/día), debe ser confirmada investigando el correspondiente defecto enzimático, determinar ácido glioxílico y L-glicerido en orina[248], relacionadas con mutaciones genéticas; en la tipo I esta elevada la eliminación urinaria de ácido glioxílico y en la tipo II se eleva la eliminación de ácido L-glicérido; en la tipo III se desconoce el tipo de mutación y puede estar relacionada con alteraciones leves del metabolismo endógeno, cursa con oxalurias entre 70-100 mg/24 horas. La hiperoxaluria absortiva puede ser de origen dietético o entérico, la hiperoxaluria debida a un excesivo aporte de oxalato[249] o dietas hipocálcicas[215], cursa con hiperoxaluria moderada (entre 40 y 70 mg/24 h) y por

supuesto la restricción de oxalatos en la dieta normalizará la oxaluria; la hiperoxaluria asociada a patología intestinal (enfermedad inflamatoria, resección intestinal pancreatitis crónica, hepatopatías), presenta generalmente niveles de oxaluria superiores a 70 mg que no se normalizan con restricción dietética.

El conocimiento de estos factores nos permite identificar los casos con mayor riesgo de recidiva, los pacientes con niveles de calcio en orina elevados y/o pH urinario con tendencia alcalina constituyen un grupo de alto riesgo de recurrencia, otros autores encuentran niveles de citraturia más bajos en pacientes con litiasis recurrente frente a pacientes con litiasis única[250]. En general, según Lancina, las alteraciones bioquímicas detectadas en pacientes con litiasis recidivante no difieren de forma significativa con las detectadas en el primer episodio litiásico, sin embargo la edad de comienzo de la enfermedad litiásica fue significativamente inferior en los pacientes con varios episodios litiásicos en relación a los pacientes con litiasis monoepisódica[251].

Como hemos podido observar algunas personas sin litiasis presentan alteraciones bioquímicas urinarias similares a las de los pacientes, especialmente las relacionadas con los hábitos de vida y alimentación, lo que concede valor a los factores anatómicos e hidrodinámicos en la litogénesis, como ocurre en la litiasis recurrente unilateral. En los pacientes con litiasis se detectan alteraciones bioquímicas, como hipercalciuria absortiva tipo II, hiperoxaluria absortiva, hiperuricosuria enterorrenal, déficit de inhibidores (hipocitraturia, hipomagnesuria), que pueden controlarse con dietas adecuadas. Las hipercalciurias e hiperoxalurias no dietéticas, alteraciones del pH urinario, hiperuricosuria endógena, pueden ser objeto de diagnóstico y tratamiento específico[7, 252].

Recientemente se ha propuesto un método simplificado que incluso no considera la diferencia entre los distintos tipos de hipercalciuria, no precisa de la prueba de sobrecarga de calcio en ayunas y puede realizarse en una o dos muestras de orina de 24 horas[18].

2.- FACTORES BIOQUÍMICOS DETERMINANTES DE LITIASIS RENAL CÁLCICA

La litiasis renal cálcica de oxalato y fosfato cálcico está presente hasta en el 75-80% de los pacientes diagnosticados de litiasis renal, y en muchos casos se observan una o más alteraciones bioquímicas que condicionan o facilitan la formación de la litiasis[253], su formación está relacionada con alteraciones del metabolismo fosfocálcico, hiperoxaluria, hiperuricosuria, déficit de inhibidores de la precipitación cristalina, alteraciones del pH urinario y factores anatómicos[1,4]. La sobresaturación del oxalato cálcico es independiente del pH urinario, sin embargo la sobresaturación del fosfato cálcico aumenta rápidamente cuando el pH urinario pasa de 6 a 7. En los pacientes con litiasis cálcica recidivante la excreción de oxalato está ligeramente aumentada, posiblemente en relación con un incremento de la absorción de oxalato que puede verse incrementado en dietas bajas de calcio[254]**.** La hiperuricosuria es un promotor de la formación de litiasis cálcica porque reduce la solubilidad urinaria del oxalato cálcico. El citrato disminuye la sobresaturación cálcica y reduce el crecimiento de los cristales, por tanto su déficit es un factor de riesgo para formación de litiasis cálcica, frecuente sobre todo en los niños[204]. En adultos, la hipercalciuria suele ser la alteración metabólica que con más frecuencia se observa en la litiasis cálcica recidivante y aunque es dividida en distintos subtipos, esto no ayuda en el tratamiento[204-214].

El 50% de los enfermos se diagnostican de hipercalciuria idiopática (HI); este diagnóstico incluye hipercalciurias absortivas, excretoras y resortivas que no se asocian a una patología definida (hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, hipervitaminosis D, acidosis tubular renal, etc), no obstante es posible que en muchos casos esté relacionada con aumento del recambio óseo[252] y predomino de los fenómenos de resorción sobre los de formación ósea[253].

La patogenia de la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con HI no está del todo aclarada. La reabsorción tubular defectuosa de calcio con

hiperparatiroidismo secundario o la reabsorción tubular defectuosa de fosfato con hipofosfatemia y aumento de síntesis de vitamina D podrían explicar la osteopenia observada en algunos pacientes con litiasis cálcica, pero un contenido mineral reducido del hueso es también encontrado en pacientes con cálculos renales de calcio sin hiperparatiroidismo o alteraciones hormonales secundarias a hipofosfatemia[204]; estos casos pueden estar relacionados con otras alteraciones hormonales del metabolismo cálcico[255], factores nutricionales, citoquinas[252-256], prostaglandinas, etc,. Durante los últimos años algunos autores defienden la relación clínica e incluso genética de la litiasis cálcica con fenómenos de desmineralización ósea por alteraciones en el gen CLDN14, siendo ésta la causa primaria de hipercalciuria y por tanto favorecedora de la formación de la litiasis urinaria[257]; el estudio de la remodelación ósea puede ser útil para la detección precoz del aumento de resorción ósea en estos pacientes[253]. El ciclo de remodelado del hueso consiste en tres fases secuenciales: el período de resorción, el período transitorio y el período de formación; la determinación de marcadores de formación y resorción ósea aporta datos sobre la fisiopatología de la osteopenia/osteoporosis[204]. Los marcadores de formación ósea son productos derivados de la actividad osteoblástica, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y propéptidos del colágeno tipo I carboxi y aminoterminales. La osteocalcina es la proteína no colágena más abundante de la matriz ósea, sintetizada por el osteoblasto y específica del tejido óseo; sus niveles en plasma reflejan la actividad osteoblástica con bastante fidelidad[258]. Durante la resorción ósea se libera calcio y colágeno óseo; los derivados del colágeno tipo I, telopéptidos amino y carboxiterminal (beta-crosslaps) se consideran marcadores específicos de resorción ósea[176,259]. El beta-crosslaps es un octapeptido alfa-1 carboxiterminal del colágeno tipo I, su determinación en suero ha demostrado una menor variabilidad biológica que su determinación en orina[260].

La evaluación clínica y metabólica nos permite controlar los hábitos de vida, alimentación o consumo de fármacos litogénicos y realizar el diagnóstico precoz de enfermedades graves[261] (endocrinas, metabólicas, degenerativas, neoplasias…). Se recomienda realizar la evaluación metabólica, cuando el

paciente está libre de litiasis o tras su eliminación, para evitar sesgos por incorporación de componentes litógenos sobre el cálculo[262]. En el contexto de un paciente con litiasis cálcica recidivante, es necesario realizar estudio del metabolismo urinario, fosfocálcico y óseo para diagnosticar posibles alteraciones que permitan establecer un adecuado seguimiento del paciente.

Recientemente se ha propuesto un método simplificado que incluso no considera la diferencia entre los distintos tipos de hipercalciuria, no precisa de la prueba de sobrecarga de calcio en ayunas y puede realizarse en una o dos muestras de orina de 24 horas[6], la primera evaluación se realiza con dieta aleatoria, mientras que la segunda se realiza con dieta restringida, corregidas las transgresiones dietéticas observadas en el primer estudio. En el **estudio de factores bioquímicos determinantes de actividad litogénica grave, en pacientes con litiasis renal cálcica idiopática** (Con dos grupos de estudio: personas sin litiasis (grupo A) y pacientes con litogénesis cálcica grave (grupo B)), se ha realizado un estudio metabólico en régimen ambulatorio respetando la alimentación habitual sin dieta restrictiva en calcio para evitar el aumento de absorción del oxalato con dieta hipocálcica y determinamos cociente calcio/creatinina en orina post-ayuno nocturno.

· Determinaciones en plasma: Creatinina (mg/dl), Urea (mg/dl), Ácido úrico (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), Colesterol total (mg/dl), Proteínas (g/dl), Sodio (mEq/l), Potasio (mEq/l), Cloro (mEq/l), Calcio (mg/dl), Fósforo (mg/dl), Fosfatasa alcalina (U/l), PTHi (pg/ml), Osteocalcina (ng/ml), Beta-crosslaps (ng/ml), Beta-crosslaps/Osteocalcina, Vitamina D (ng/ml), relación Cloro/Fósforo.

· Determinaciones en orina de 24 horas: Diuresis (ml), Aclaramiento de creatinina (ml/min), Creatinina (mg/dl), Urea (mg/dl), Sodio (mEq/l), Potasio (mEq/l), Calcio (mg/dl), Fósforo (mg/dl), Microalbuminuria (mg/dl), Microalbuminuria/creatinina (mg/gCr), Úrico (mg/dl), Cloro (mEq/l), Oxalato (mg/dl), Citrato (mg/dl), Calciuria 24 h, Fosfaturia 24 h, Citraturia 24 h, Oxaluria 24 h, Uricosuria 24 h, Reabsorción tubular de fosfatos (RTP), y cocientes

Calcio/creatinina, Calcio/citrato, Oxalato/creatinina, Oxalato/citrato, Calcio/oxalato.

· Determinaciones en orina post-ayuno: pH, Densidad, creatinina, calcio, cociente Calcio/creatinina, y estudio sedimento.

A pesar de las instrucciones específicas sobre como recoger una muestra de orina de 24 horas, con frecuencia los pacientes dejan de recoger la orina de una micción o recogen demasiada orina. Este error se corrige determinando la cantidad de creatinina en la muestra de orina de 24 horas, que en los hombres debe ser de 22 $\pm$ 4 mg/Kg/día y en las mujeres 17 $\pm$ 4 mg/Kg/día. Si hay una recogida incorrecta se pueden recalcular los valores de las determinaciones bioquímicas en orina de 24 horas, normalizando la que debería ser la cantidad adecuada de creatinina, o repetir el estudio.

Con los resultados del estudio basal, si se han detectado alteraciones bioquímicas, se establecerá un programa de corrección, teniendo en cuenta que:

- En caso de alteraciones de grado moderado y/o múltiples, se recomienda corrección dietética antes que medicamentosa
- Los fármacos se indican en caso de fallo recomendación dietética o de inicio en casos de diagnóstico concreto.
- Se realiza 2º estudio metabólico de control o complementario, en 4-12 semanas, para completar estudio: hipercalciuria absortiva, hipercalciuria renal, hiperparatiroidismo primario, hiperoxaluria, hiperuricosuria, acidosis tubular renal. Se ajustan las recomendaciones dietéticas o farmacológicas, y si se considera necesario se realiza nuevo estudio metabólico en 3-6 meses.

Al analizar los resultados, en las determinaciones séricas se observa una diferencia significativa en la fosfatemia, 3,2 mg/dl en grupo control frente a 2,98 mg/dl en grupo de litiasis cálcica grave o recidivante, resultados que coinciden con los observados por otros autores en pacientes con litiasis

cálcica[263], posiblemente relacionada con una menor RTP primaria o secundaria que puede modificar el metabolismo fosfocálcico[264]. En este estudio no se han observado diferencias en la RTP, sin embargo en el grupo de pacientes se observan niveles de PTH, beta-crosslaps, osteocalcina y cociente cloro/fosfato elevados de forma significativa, recomendamos investigar un posible hiperparatiroidismo incipiente normocalcémico, fuga tubular de fosfatos[7], otras causas de hipofosfatemia (alcalosis respiratoria, diarrea crónica, carbohidratos, alcohol, insulina, hipotiroidismo, hipokaliemia, etc,) si detectamos fosfatemia < 2.9 mg/dl o cociente cloro/fosfato > 35 o PTH elevada; en el 5% de los casos del grupo de pacientes se detectó HPT primario normocalcémico. La ingestión de glucosa y edulcurantes (sorbitol, xilitol) producen hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperoxaluria[265,266]. Jarrat K, observa en pacientes con litiasis cálcica, relación con hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperuricosuria, no encuentra diferencias en los niveles de Vitamina D entre controles y pacientes, sin embargo la Vitamina D desciende con la edad en los controles pero no en los formadores de litiasis cálcica, y sugiere una sensibiliad creciente a la vitamina D en los formadores de litiasis cálcica[267]. En nuestro estudio los niveles de vitamina D son más elevados en el grupo de pacientes, con diferencias no significativas, y el 15% presentan niveles de vitamina D bajos frente a ningún caso en el grupo control y otros autores consideran que la vitamina D es una hormona importante en la patogenia de litiasis renal cálcica recurrente, porque aumenta la excreción urinaria de calcio y fósforo[268]. También se ha sugerido que el déficit de fosfato puede tener relación con la disminución de la densidad mineral ósea al estimular la síntesis de calcitriol[269].

En los parámetros urinarios se han obtenido diferencias significativas entre personas sin litiasis urinaria (grupo A) y pacientes con actividad litogénica cálcica grave (grupo B), en los niveles de calciuria (grupo A, 11,7 mg/dl frente a 17,4 mg/dl en grupo B, p<0.0001), citraturia (grupo A, 50,6 mg/dl frente a 33,5 mg/dl en grupo B, p=0.002), cociente Calcio/Creatinina en orina post-ayuno (grupo A, 0.09 frente a 0.16 en grupo B, p<0.0001), cociente Calcio/Creatinina en orina de 24 horas (grupo A, 0,14 frente a 0,20 en grupo B, p=0.001) y

cociente Calcio/Citrato (grupo A, 0,23 frente a 0,52 en grupo B, p=0.04). En el estudio de Netelenbos sobre 284 pacientes con litiasis renal, presentan litiasis activa o recidivante el 21.5% de los casos, en los pacientes con hipercalciuria e hipocitraturia observa una odds ratio de recurrencia del 2.5 mientras que la recurrencia en pacientes con antecedentes familiares de litiasis tiene una odds ratio de 0.38; la hiperuricosuria, hiperoxaluria y volumen de diuresis baja, igual que en nuestro estudio no influyen en la actividad litogénica cálcica grave o recurrente[56].

La relación calcio/citrato elevada es un factor de riesgo de recurrencia en pacientes litiásicos, en el estudio de Whalley, se observa un cociente calcio/citrato elevado en los pacientes con litiasis cálcica recidivante, sin diferencias raciales. En la población negra observó mayor elevación de PTH y Vitamina D y en la población blanca mayor influencia de factores dietéticos con hipercalciura absortiva- renal e hiperoxaluria media dietética[270]. No había diferencias significativas en niveles plasmáticos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, pero los niveles de PTH y de calcitriol eran perceptiblemente más altos en pacientes negros que en blancos ($p < 0.03$). El predominio de los factores de riesgo metabólicos era similar en ambos grupos, pero la hipercalciuria renal o absortiva y la hiperoxaluria dietética eran 2.5-3 veces más frecuentes en pacientes blancos, posiblemente relacionada con el consumo de proteínas, azucares refinados[267] o mayor eliminación de cloruro sódico[271,272] .

La elevación del calcio y descenso del fosfato plasmático, y la mayor excreción urinaria de calcio generalmente permiten identificar a los pacientes con HPT primario entre pacientes formadores de litiasis renal cálcica. Sin embargo, como refiere Parks, en algunos pacientes es difícil establecer el diagnostico a pesar de varios años de seguimiento[273], estos pacientes presentan cálculos enriquecidos con fosfato cálcico pero en la mayoría predomina el oxalato cálcico, así es que el análisis del cálculo no facilita el diagnostico diferencial. En nuestro estudio se ha detectado un cociente cloro/fosfato >35 en el 45.9% de los pacientes con litiasis cálcica idiopática recidivante frente al 21% del grupo control, PTHi > 60 pg/ml en el 29% frente a

8.9%, fosfatasa alcalina > 80 U/l en el 30.6% frente a 14%, osteocalcina > 16 ng/ml en el 53.2% frente al 23.2%, Beta-crosslaps > 0.400 ng/ml en el 64.5% frente al 26.3%, Beta-crosslps/osteocalcina > 0.028 en el 62.9% frente al 25%, Calciuria > 12.5 mg/dl en el 61.3% frente al 35.8%, Calciuria > 200 mg/24h en 80.6% frente a 45.3%, Citraturia < 30 mg/dl en el 50.8% frente al 26.9%, Citraturia < 500 mg/24 h en 50.8% frente a 28.8%, Cociente calcio/creatinina post-ayuno > 0.11 en el 72.6% frente al 28.3%, Cociente calcio/creatinina en orina de 24 horas > 0.16 en el 71% frente al 30.2%. Existe relación lineal significativa entre Beta-crosslaps y Osteocalcina con calciuria y cocientes calcio/creatinina en orina post-ayuno y en orina de 24 horas.

En relación con el oxalato, no se han observado diferencias significativas en los valores de oxaluria (1.9 $\pm$ 1 mg/dl o 35 $\pm$ 0.5 mg/24 horas) y cociente calcio/oxalato, resultados discrepantes con el importante papel atribuido al oxalato en la formación de la litiasis de oxalato cálcico[230], no debemos olvidar que una dieta normocálcica puede corregir el componente absortivo de las hiperoxalurias[265], no obstante el número de casos con oxaluria superior a 1.5 mg/dl es mayor en el grupo de pacientes; en una serie de 2612 pacientes se realizó el estudio metabólico con aporte de 1200 mg de calcio/24 horas durante los 7 días previos y sólo se detecto hiperoxaluria en el 1.3% de los casos[274]. Aunque históricamente se consideró que el oxalato urinario era un contribuyente más importante que el calcio urinario en la formación de cálculos de oxalato cálcico, se ha demostrado recientemente que el oxalato urinario y el calcio urinario contribuyen por igual a la saturación urinaria de oxalato cálcico[275]**.**

Existen diferencias muy significativas en la citraturia de 24 horas, el 73.12% de los controles presentan citraturias superiores a 30 mg/dl y el 50,8% de los pacientes con litiasis cálcica citraturias inferiores a este valor discriminante, siendo el cociente calcio/citrato > 0.25 un factor de riesgo litógeno grave. El cociente calcio/citrato está más elevado en pacientes litiásicos con o sin hipecalciuria en relación a pacientes no litiásicos y es un buen indicador de riesgo litógeno[276]**.** Numerosos estudios confirman el papel de

la hipocitraturia en la litiasis recurrente[270,271] y el efecto de la profilaxis con citratos[222-277].

Se considera que el mayor IMC es un factor de riesgo para la formación de litiasis renal. Sin embargo, la relación entre IMC y la excreción urinaria de factores litogénicos sigue siendo confusa. En este estudio no hemos encontrado relación entre IMC y litiasis cálcica grave o recidivante, Taylor no observó relación entre IMC y sobresaturación urinaria del oxalato del calcio y concluye que la asociación positiva entre IMC y excreción urinaria del calcio es probablemente debido a las diferencias en el consumo de sal y proteínas de origen animal. La mayor incidencia de litiasis renal en el obeso puede ser debido a un aumento en litiasis de ácido úrico[278]**,** en estos casos se ha descrito el pH rígido ácido como un hallazgo frecuente en posible relación con un defecto en la eliminación renal de amonio, posiblemente relacionado con resistencia a la insulina, frecuente en el síndrome metabólico con el que generalmente se relaciona a estos pacientes[2]. Negri en un grupo de pacientes obesos formadores de cálculos, observó aumento en la excreción urinaria de oxalato y ácido úrico y una disminución significativa del pH urinario en hombres, pero no observo cambios en la eliminación de calcio, citrato y magnesio[279]. No hemos encontrado diferencias en los niveles de proteínas, colesterol, triglicéridos y ácido úrico en plasma ni en la eliminación urinaria de fosfatos, urea y ácido úrico entre grupo de pacientes con litiasis cálcica recidivante y grupo control. Realmente el ácido úrico es un promotor de la litiasis de oxalato cálcico mohidratado pero no del oxalato cálcico dihidratado o mixto[280].

Consideramos que los factores determinantes de actividad litogénica cálcica grave y/o recidivante son la hipercalciuria e hipocitraturia y cociente calcio/citrato > 0.25. Niveles de calciuria > 12.5 mg/dl o > 200 mg/24 horas se detectan en el 60-80% de los pacientes, el 72.6% de los casos presentan hipercalciuria de ayuno (cociente calcio/creatinia en orina post-ayuno nocturno > 0.11), que no se corrige con la restricción dietética de calcio y que puede estar relacionada con baja reabsorción tubular distal de calcio o un aumento de

la actividad resortiva ósea[281]**;** se considera normal el cociente calcio/creatinina tras dieta habitual[274] ,si < 0.16, y tras sobrecarga cálcica, si < 0.22**.** Se pueden considerar como marcadores de riesgo, la fosfatemia < 2.9 mg/dl, cociente cloro/fosfato > 35, fosfatasa alcalina > 80 U/l, PTHi > 60 pg/ml, osteocalcina > 16 ng/ml, Beta-crosslaps > 0.400 ng/ml y cociente Beta-crosslaps/osteocalcina > 0.028. Existe relación lineal entre osteocalcina y beta-crosslaps con calciuria y cocientes calcio/creatinina. Con esta nueva metodología de estudio metabólico, la hipercalciuria se clasifica en: Hipercalciuria de ayuno e hipercalciuria absortiva, Valle y cols, observan hipercalciuria en el 58% de sus pacientes[274], absortiva en el 52.5% y de ayuno en el 47.5%, en este estudio presentan Calciuria > 12.5 mg/dl el 61.3% de los pacientes con actividad litogénica cálcica grave y cociente calcio/creatinina post-ayuno > 0.11 en el 72.6%. En la hipercalciuria de ayuno (renal o resortiva) existe calciuria > 12.5 mg/dl y cociente calcio/creatinina post-ayuno > 0.11, el diagnostico diferencial entre hipercalciuria renal y resortiva (osteopenia primaria o secundaria) se realiza con los marcadores de remodelado óseo, PTHi, Vitamina D y test de las tiacidas. Si PTHi < 60 pg/ml y cociente Beta-crosslaps/osteocalcina < 0.028, se diagnostica de hipercalciuria renal; si PTHi < 60 pg/ml y cociente Beta-crosslaps > 0.028, se diagnostica de hipercalciuria resortiva por perdida de masa ósea (primaria o secundaria); si PTHi > 60 pg/ml se debe investigar niveles de vitamina D y función paratiroides: si hipercalcemia (HPT primario o secundario, otras causas de hipercalcemia), si normocalcemia o hipocalcemia, se debe realizar diagnostico diferencial entre HPT normocalcémico o hipercalciuria renal con test de las tiacidas. En la hipercalciuria absortiva existe calciuria > 12.5 mg/dl y cociente calcio/creatinina post-ayuno < 0.11 con fósforo plasmático y RTP normal, si hay hipofosfatemia < 2.9 mg/dl y/o RTP baja < 80 se debe investigar niveles de vitamina D y realizar diagnóstico deferencial entre causas de hipofosfatemia (fuga tubular de fosfatos y otras causas de hipercalciuria mixta absortiva-resortiva). Reed et al han identificado una mutación del gen que codifica una forma soluble de adenilato ciclasa en el 40% de pacientes con hipercalciuria absortiva y perdida de masa ósea en columna lumbar[282]**,** aún no se ha dilucidado el mecanismo de acción de esta proteína ni

su papel en la hipercalciuria absortiva o mixta (absortiva-resortiva)[283]**.** No obstante el evento primario en la hipercalciuria absortiva sería la absorción de calcio a nivel intestinal (yeyuno) que puede ser independiente de la vitamina D, aunque se ha observado aumento de la actividad de la calcio magnesio ATPasa en eritrocitos en pacientes con hipercalciuria absortiva. El aumento de los niveles de calcio producen aumento de la carga tubular filtrada, inhibición de la PTH y consecuentemente disminución de la reabsorción tubular distal de calcio; existirían dos tipos de hipercalciuria absortiva, en la tipo I la hipercalciuria se pone de manifiesto con dieta habitual y en la tipo II tras sobrecarga de calcio; la distinción entre ambas no debe tener implicaciones terapéuticas. En la actualidad cada día se cuestiona más la clasificación de Pak, algunos autores proponen hablar de hipercalciuria absortiva, renal y de ayuno[284]**.** Reconocemos que los factores de riesgo para la formación de litiasis urinaria incluyen: antecedentes familiares, factores alimenticios, hábitos de vida con baja actividad física, consumo de fármacos litogénicos y enfermedades sistémicas: hiperparatiroidismo, osteoporosis, enfermedades del aparato digestivo, etc,. El estudio del cálculo y de los factores litogénicos es imprescindible para implantar medidas preventivas[285], que pueden controlar las recurrencias en la mayoría de los casos[286].

3.- OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS Y LITIASIS RENAL CÁLCICA

La osteopenia/osteoporosis se caracteriza por la pérdida de densidad mineral ósea que puede ser medida mediante la DMO, que sin ser perfecta es válida, puesto que existe una fuerte asociación entre la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura. No obstante, no sólo el riesgo de fractura está aumentado o depende de los valores de la densitometría ósea, sino que se produce con mayor frecuencia en ancianos por razones no totalmente conocidas[109]. La OMS estableció una clasificación basada en la determinación de la densitometría ósea: Se considera normales a pacientes con valores de DMO superiores a -1 DE con relación a la media de adultos jóvenes (T-score > de -1); Osteopenia, valores de DMO entre -1 y -2.5 DE con relación a la media de adultos jóvenes (T-score entre -1 y -2.5); Osteoporosis, valores de DMO inferiores a -2.5 (T-score inferior a -2.5); Osteoporosis establecida cuando a lo anterior se asocia una o más fracturas osteoporóticas[110], que son principalmente las localizadas en extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero y extremidad distal del radio[111].

La osteoporosis es un proceso silente que va deteriorando la calidad del hueso, hasta que por un mínimo traumatismo o sobrecarga se produce la rotura micro o macroscópica del hueso y se fractura. Es importante distinguir entre dos conceptos, uno es el de la osteoporosis sin fractura, que es diagnosticado mediante la densitometría ósea y el otro el de la osteoporosis con fractura, que es diagnosticada con más facilidad y frecuencia a partir del episodio agudo[112].

Los factores de riesgo se pueden considerar constantes y esporádicos

Constantes

*Edad, raza (blanca/asiática), sexo (femenino), menopausia.

Esporádicos

*Hábitos: consumo de tabaco y alcohol, inactividad física, baja ingesta de calcio, alta ingesta proteica, delgadez, déficit de vitamina D.

*Otras enfermedades: hipercortisolismo, hipertiroidismo, diabetes tipo 1, hiperparatiroidismo, anorexia nerviosa, artritis reumatoide, gastropatías, hepatopatías crónicas, malabsorción intestinal, mieloma múltiple, leucemia, linfoma, anemias hemolíticas, mastocitosis.

*Fármacos: glucocorticoides, hormonas tiroideas, antiácidos (alumínio), anticonvulsivantes, anticoagulantes, citostáticos, ciclosporina.

Las posibles combinaciones etiológicas son muy numerosas, no obstante se denominan osteoporosis secundarias aquellas en que los factores esporádicos tienen un peso fundamental[58]. En relación con su etiología, la osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria:

Osteoporosis primarias

*Idiopática: Juvenil, del adulto.

*Involutiva: Postmenopáusica, senil.

Osteoporosis secundarias

*Endocrinas: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, hipercortisolismo, diabetes mellitus tipo I.

*Hematológicas: mieloma mçultiple, leucemia, linfoma, talasemia.

*Enfermedades crónicas: hepatopatías, neuropatías, enfermedades del colágeno, malabsorción intestinal, gastrectomía.

*Déficit nutricionales: vitamina D, vitamina C, proteínas.

*Fármacos: corticoides, heparina.

*Inmovilización

Se han propuesto dos grandes síndromes osteoporóticos, tipo I y tipo II. La osteoporosis tipo I, afecta primordialmente a mujeres sobre los 10-15 años de la menopausia, aunque los varones pueden padecer un cuadro similar (la relación mujer/varón es de 6:1); el hueso deficitario es el trabecular y cursa con fracturas vertebrales y en menor medida, fractura del tercio distal del radio. La osteoporosis tipo II, también predomina en el sexo femenino, aunque la relación mujer/hombre es mucho más baja que en la tipo I (2:1) y la edad de

aparición más tardía. Se afecta sustancialmente el hueso cortical y la fractura de cadera constituye el hallazgo clínico habitual. En ambos síndromes se puede observar mayor riesgo de litiasis urinaria en los periodos iniciales especialmente en pacientes con ejercicio físico limitado o presencia de factores de riesgo compartidos, en otros casos el riesgo litógeno se relaciona con las pautas de tratamiento recomendadas para aumentar la masa ósea[2].

La relación entre osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica es reconocida en diferentes estudios, en nuestro **estudio sobre densidad mineral y marcadores de remodelación ósea en pacientes con litiasis renal cálcica**, se ha observado que la relación es más significativa en los casos de actividad litogénica cálcica grave[75]; la densitometría ósea se ha realizado por absorciometría de energía dual de rayos X con el equipo Hologic QDR 4500 en los tres grupos (grupo 0, personas sin litiasis; grupo A, pacientes con actividad litogénica cálcica leve; grupo B, pacientes con actividad litogénica cálcica grave). Audran[287] y Zancheta[288] detectan osteopenia hasta en el 55% de los pacientes con hipercalciuria y otros autores observan como enfermos con hipercalciuria y litiasis presentan osteopenia y osteoporosis[289]. Esta relación tiene un origen multifactorial: a) Alteraciones hormonales y metabólicas que producen pérdida de densidad mineral ósea y litiasis, como hiperparatiroidismo, hipofosfatemia y acidosis metabólica. b) Alteraciones de la función renal, como fuga tubular de calcio o fosfato y acidosis tubular renal que producen litiasis y pérdida de masa ósea. En 1994 Jaeger demostró la relación entre perdida de densidad mineral ósea y litiasis sin hipercalciuria[290], por lo que es evidente que existe una relación recíproca entre litiasis y pérdida de masa ósea, que debe ser establecida en cada paciente. En nuestro estudio hemos observado perdida de densidad mineral ósea y elevación de marcadores de remodelación ósea en los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante.

Varios estudios han indicado que hasta el 60% de los pacientes con litiasis cálcica presentan hipercalciuria y muchos autores han observado perdida de densidad mineral ósea en formadores de cálculos con hipercalciuria[289], pero la osteopenia también se ha encontrado en pacientes

normocalciuricos[291], es posible que se trate de pacientes con bajo aporte de calcio en la dieta o déficit de absorción intestinal de calcio. Caudarella[205] en un grupo de 196 casos de litiasis cálcica, observa osteopenia en el 54% y osteoporosis en el 14% y solo presentan hipercalciuria el 21.7%. Tugcu en un grupo de pacientes normocalciúricos con litiasis cálcica, observa osteoporosis en el 11.3% y osteopenia en el 65.4% frente al 20% de osteopenia en grupo control; los pacientes con litiasis presentaban hiperoxaluria en el 26%, hipocitraturia en el 15.3%, hiperuricosuria en el 6%, hipocitraturia e hiperoxaluria en el 8.6% y composición urinaria era normal en 44%; con estos resultados Tugcu demuestra una pérdida severa de masa ósea en pacientes normocalciuricos con litiasis renal cálcica[292]. En el estudio de Peris se observa que la osteoporosis idiopática (o secundaria) es la causa más frecuente de osteoporosis masculina, en estos casos y en sus antecedentes familiares la asociación de osteoporosis e hipercalciuria es frecuente; las causas más frecuentes de la osteoporosis secundaria en varones incluyen terapia con corticoides, hipogonadismo y alcoholismo[293].

En un grupo de pacientes menores de 15 años con hipercalciuria y/o litiasis, Schwaderer observa relación entre aumento del IMC y pérdida de densidad mineral ósea, presentando osteopenia el 42.6% de los niños con hipercalciuria y el 54.1% de los niños con litiasis renal[294]. Según el estudio de Asplin, en pacientes con hipercalciuria se detecta pérdida de masa ósea a los 3 años de seguimiento[295] y Pasch observa que pacientes con litiasis e hipercalciuria tienen mayor perdida de masa ósea que pacientes con litiasis normocalciúricos[296]**.** La mayor perdida de masa ósea se observa en pacientes con hipercalciuria de ayuno[297] que no se relaciona con mayor incidencia de fractura ósea aunque sí parece demostrado que la hipercalciuria es un marcador precoz de osteoporosis, en este tipo de pacientes la perdida de masa ósea puede ser debida a elevación de citokinas, aumento de la sensibilidad a la vitamina D, trasgresiones dietéticas e influencia genética[252]**.** Penido observa en niños con hipercalciuria idiopática niveles más elevados de PTH y calciuria y más bajos de citraturia con respecto a un grupo control, resultados similares a los que hemos obtenido en nuestro estudio; los valores de telopéptido NTX

fueron más altos en el grupo con hipercalciuria relacionándose con una mayor pérdida de densidad mineral ósea con respecto al grupo control, por lo que recomiendan la determinación de marcadores de resorción ósea para el diagnóstico precoz de la osteopenia en este tipo de pacientes[253]. En nuestro estudio se ha utilizado como marcador de resorción ósea el beta-crosslaps encontrándose correlación negativa entre sus niveles y los parámetros densitométricos óseos en columna lumbar y fémur. Garcia-Nieto observa que niños con hipercalciuria idiopática y reducción de la densidad mineral ósea presentan niveles más elevados de osteocalcina, encontrando relación entre ésta y los parámetros densitométricos en columna lumbar[298]. En nuestro estudio también se observa correlación negativa entre valores de osteocalcina y densidad mineral en fémur y columna lumbar; en los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante esta aumentada la remodelación ósea con predomino de la fase resortiva, el cociente beta-crosslaps/osteocalcina esta más elevado en pacientes con perdida de masa ósea.

Consideramos que la determinación de marcadores de remodelación ósea (Osteocalcina, Beta-crosslaps y cociente Beta-crosslaps/osteocalcina) facilita el diagnóstico precoz de perdida de masa ósea en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante. Al comparar los datos obtenidos del T-score de las densitometrías óseas entre los tres grupos, hemos observado que los pacientes con actividad litogénica cálcica grave presentan mayor pérdida de densidad mineral ósea que aquellos que han padecido episodio único de litiasis o con respecto al grupo control. El T-score medio de la densitometría de fémur fue -0,2 en el grupo O, -0,5 en el grupo A y -1,2 en el grupo B ($p = 0.001$), mientras que en la densitometría de columna lumbar el T-score fue en el grupo O de -0,6, en el grupo A de -0,6 y en el grupo B de -1,3 ($p = 0.05$).

Mediante la aplicación del coeficiente R de Pearson hemos analizado la relación existente entre los valores de Beta-crosslaps y los valores T-score de la densitometría ósea de fémur y columna lumbar; la relación entre los valores de calciuria y Beta-crosslaps/osteocalcina; la relación entre los valores de Beta-crosslaps y Osteocalcina; y la relación entre valores de Osteocalcina y los

valores T-score de la densitometría ósea de fémur y columna lumbar. Existe una correlación negativa significativa entre los valores de Beta-crosslaps y el T-score fémur (R = -0,251; p = 0.009) y el T-score columna lumbar (R = -0,324; p = 0.001), por tanto a mayor nivel de Beta-crosslaps, menores valores de T-score y por tanto mayor pérdida de densidad mineral ósea. Hemos encontrado relación positiva entre Beta-crosslaps y Osteocalcina (R= 0,611; p < 0.001) y entre calciuria y el cociente Beta-crosslaps/Osteocalcina (R= 0,303; p = 0.001). Existe correlación negativa entre los niveles de Osteocalcina y T-score de fémur (R = -0,405; p= 0.000) y T-score de columna lumbar (R = -0,279; p= 0.008).

La patogenia de la osteopenia/osteoporosis en pacientes con hipercalciuria y/o litiasis renal no está del todo aclarada. Se pueden observar pacientes con cálculos renales de calcio sin hiperparatiroidismo o alteraciones hormonales secundarias a hipofosfatemia[204]; estos casos pueden estar relacionados con otras alteraciones hormonales del metabolismo cálcico, factores nutricionales, citoquinas, prostaglandinas[75,299]. Durante los últimos años algunos autores defienden la relación clínica e incluso genética de la litiasis cálcica con fenómenos de desmineralización [257,300]; el estudio de la remodelación ósea puede ser útil para la detección precoz del aumento de resorción ósea en estos pacientes[253].

En el estudio osteopenia/osteoporosis en pacientes con litiasis renal cálcica distribuidos en tres grupos: grupo 0, personas sin litiasis; grupo A, pacientes con actividad litogénica cálcica leve y grupo B, pacientes con actividad litogénica cálcica grave, hemos observado que los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante con actividad litogénica grave presentan un metabolismo óseo acelerado, que se manifiesta en la elevación de los marcadores de remodelado óseo como Beta-crosslaps (0.528 ng/ml, p = 0.0001), Osteocalcina (17.2 ng/ml, p = 0.005), cociente Beta-crosslaps/Osteocalcina (0.032 ng/ng, p = 0.001) en relación con el grupo control y de litiasis cálcica con actividad litogénica leve. Los niveles de vitamina D son más elevados en el grupo de pacientes, con diferencias no significativas,

y el 15% presentan niveles de vitamina D bajos frente a ningún caso en el grupo control y otros autores consideran que la vitamina D es una hormona importante en la patogenia de litiasis renal cálcica recurrente, porque su elevación aumenta la excreción urinaria de calcio y fósforo[264] y el déficit eleva los niveles de PTHi. Se han observado niveles más elevados de PTHi en el grupo B con respecto a los otros dos grupos (55.1 pg/ml, p = 0.02), sin embargo en el análisis multivariante no se observa relación con osteopenia/osteoporosis, lo cual demuestra que la actividad ósea en los pacientes con litiasis cálcica y actividad litogénica grave es independiente de la PTH. También hemos observado que los pacientes del grupo B con actividad litogénica grave, tienen niveles de calciuria (18.2 mg/dl, p = 0.0001), cociente calcio/creatinia en orina post-ayuno (0.16, p = 0.0001) y en orina de 24 horas (0.21, p = 0.0001) más elevados y estadísticamente significativos con respecto al grupo control y grupo de pacientes con actividad litógena leve y niveles más bajos de citrato urinario (32.4 mg/dl, p = 0.002), resultados que corroboran la hipótesis defendida en otros trabajos de que pacientes con litiasis cálcica y niveles altos de calciuria y bajos de citraturia presentan una mayor pérdida de densidad mineral ósea[301], como ocurre en los pacientes de nuestro estudio. Otros autores defienden que la pérdida de densidad mineral ósea está sobre todo presente en aquellos pacientes con hipercalciuria de ayuno[302] y con un cierto grado de acidosis metabólica[205]. Letavernier defiende que la presencia de un cociente calcio/creatinina post-ayuno > 0.25 se asocia con un riesgo 3.8 mayor de presentar perdida de densidad mineral ósea[303]

Tras realizar estudio multivariante y ajustar por diferentes variables del metabolismo óseo y fosfocálcico, hemos observado relación entre actividad litogénica y niveles de Fosfatasa alcalina, PTH, Osteocalcina, Beta-crosslaps, cociente Calcio/Creatinina en orina post-ayuno, Calcio, Citrato y cocientes Calcio/Creatinina, Calcio/Citrato y Calcio/Oxalato en orina de 24 horas. Entre personas sin litiasis (grupo 0) y pacientes con actividad litogénica leve (grupo A), la hipercalciuria es el factor más determinante, mientras que entre personas sin litiasis y pacientes con actividad litogénica grave (grupos 0 y B) son factores determinantes la hipercalciuria, hipocitraturia y el cociente calcio/creatinina en

orina post-ayuno elevado. Entre los pacientes con actividad litogénica cálcica leve y grave los factores determinantes son: elevación niveles de Beta-crosslaps, hipocitraturia y cociente calcio/creatinina en orina post-ayuno, estas tres variables son además determinantes de osteopenia/osteoporosis. La presencia de un valor del cociente calcio/citrato en orina mayor de 0.25 indica con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 57% que ese paciente tiene una actividad litogénica grave.

Hemos observado que el 49.2% de pacientes con litiasis cálcica y actividad litogénica grave presentan pérdida de densidad mineral ósea en cadera (45.8% osteopenia y 3.4% osteoporosis) y el 71.2% en columna lumbar (55.9% osteopenia y 15.3% osteoporosis), otros autores no solo defienden esta relación, sino que han observado mayor incidencia de fracturas en pacientes con litiasis renal[304].

Los pacientes con litiasis cálcica y actividad litogénica grave presentan mayor pérdida de densidad mineral ósea, osteopenia-osteoporosis, con respecto a pacientes sin litiasis o con litiasis cálcica y actividad litogénica leve. La elevación del Beta-crosslaps en plasma, cociente calcio/creatinina en orina post-ayuno y niveles bajos de citrato en orina, son factores determinantes de osteopenia/osteoporosis y discriminantes entre actividad litogénica leve o grave[305]**.** El cociente calcio/citrato que se relaciona de forma lineal con el marcador de resorción ósea Beta-crosslaps, podría ser útil para evaluar el riesgo de actividad litogénica grave cuando su valor es superior a 0,25.

4.- EFECTO DE LOS AMINOBIFOSFONATOS Y TIACIDAS EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL CÁLCICA RECIDIVANTE

Los diuréticos tiacídicos han sido utilizados para el tratamiento médico de la litiasis cálcica hipercalciúrica, en base a su capacidad para reducir la excreción renal de calcio. Algunos autores consideran que este efecto no es permanente y le atribuyen una serie de efectos adversos, hipotensión, hipocitraturia e hiperuricemia[306].

La acción fundamental que las tiacidas ejercen en beneficio de la profilaxis de litiasis cálcica es la inducción de hipocalciuria[307], algunos autores como Yendt[308], han intentado demostrar sin resultados concluyentes, un efecto directo de las tiacidas sobre la absorción de calcio intestinal en pacientes con hipercalciuria absortiva.

En nuestro estudio, papel de las tiacidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante, sobre 150 pacientes con litiasis cálcica, las recidivas y necesidad de nuevas sesiones de LEOC han sido menores en los pacientes tratados con tiacidas (grupos B-C) frente a los controles (grupo A), con diferencias significativas.

En el análisis descriptivo, observamos que en el grupo A se produce recidiva litiásica en el 56% de los casos. El patrón litógeno es similar desde el inicio hasta el final del estudio. Se realiza LEOC en 13 casos (26%).

En el grupo B (tratado con tiacidas) se produce recidiva en el 32% de los casos. Disminuye el riesgo litógeno, 52% de pacientes sin alteración metabólica al final del estudio. Se realiza LEOC en 4 casos (8%).

En el grupo C (tratado con tiacidas y citrato potásico) se produce recidiva en el 30% de los casos. Disminuye de forma sensible el riesgo litógeno, 66% de pacientes sin alteración metabólica al final del estudio. Se realiza LEOC en 4 casos (8%).

En este estudio se ha demostrado que existe una relación

estadísticamente significativa entre patrón litógeno y recidiva litiásica, p=0.018. Coincidimos con Pak[309] en que la mayor parte de los pacientes con cálculos renales de oxalato cálcico presentan al menos una alteración metabólica. El trastorno metabólico que se asocia con más frecuencia a litiasis cálcica es hipercalciuria, según algunos estudios[310] puede situarse esta alteración entre el 30-60%. En nuestro estudio presentan hipercalciuria aislada o incluida en el patrón litógeno mixto el 52% de pacientes, (se detecta patrón litógeno mixto en el 16% de estudios básales).

El número de recidivas en pacientes con Hipercalciuria tratados con tiacidas disminuye significativamente con respecto al grupo A (p=0.003), en estos pacientes comprobamos que la necesidad de LEOC en el grupo A fue superior al doble que en los pacientes hipercalciúricos de los grupos sometidos a tratamiento con tiacidas (p=0.032).

Los pacientes que presentan alteración metabólica urinaria en el estudio basal, tratados con tiacidas con o sin citrato potásico presentan una respuesta terapéutica superior a la del grupo A (p=0.001), siendo aún mayor en los pacientes con hipercalciuria y patrón litógeno mixto. Pak[311] encuentra una reducción muy elevada (93%) de recidivas en 27 pacientes tratados durante un periodo de tres años. En los casos que presentan patrón litógeno mixto puede recomendarse la asociación de otros fármacos como el alopurinol, concretamente en hipercalciurias asociadas a hiperuricosurias, o incluso en hiperuricosurias asociadas a hiperoxalurias[312].

La LEOC aún superando los inconvenientes de otros procedimientos intervencionistas, puede ser responsable de un incremento de la recurrencia litiásica y por tanto de retratamientos por la retención de litiasis residual y posterior agregación cristalina[313]. La prevención del crecimiento de la litiasis residual es una medida eficaz para mantener las posibilidades de expulsión de los fragmentos residuales del tracto urinario. En recientes estudios[222-314] se comunica una reducción del crecimiento de la litiasis residual post-LEOC en pacientes con litiasis cálcica tratada con citrato potásico.

En el estudio, litotricia renal extracorpórea, evolución de la litiasis renal tratada con tiacidas, hemos realizado una evaluación de los pacientes con litiasis residual e hipercalciuria pudiendo apreciar como las tiacidas disminuyen o mantienen el tamaño y número de fragmentos, de forma estadísticamente significativa (p=0.001) frente a los pacientes con litiasis residual e hipercalciuria no tratados. Relacionamos este efecto con el aumento de la diuresis y descenso de la calciuria, en orina infrasaturada desciende el crecimiento de los fragmentos, aumenta el factor hidrodinámico y el periodo con posibilidades de expulsión de los fragmentos < 4 mm.

La litiasis residual en los pacientes tratados con tiacidas (grupo B) progresa en el 18% de los enfermos, se mantiene estable en el 22%, y se expulsa en mayor número de casos (60%) con respecto al grupo control, especialmente en los pacientes con factores litógenos en el estudio metabólico basal, y en el subgrupo de pacientes con hipercalciuria la disminución de la litiasis residual es muy significativa (p=0.001) en relación a los casos de hipercalciuria del grupo control. De forma global comprobamos que la necesidad de LEOC fue superior al doble en el grupo control que en el grupo sometido a tratamiento con tiacidas (p=0.032).

Además del efecto hipocalciúrico de las tiacidas, estos fármacos presentan otros efectos que pueden tener trascendencia en la evolución de la litiasis residual, así algunos autores[315] encuentran una disminución de los niveles de oxalato en la orina en tratamientos prolongados durante 12 meses, efecto no comprobado en el estudio de Parks y Coe[316]. Por otro lado las tiazidas parecen estar implicadas en el aumento de la excreción de cinc y magnesio por orina, inhibidores de la cristalización[222,317].

Algunos autores[318] consideran que el efecto de las tiacidas en la litiasis cálcica está limitado por sus frecuentes efectos secundarios, hipotensión, fatiga, estreñimiento, hipercalcemia, etc, e incluso hiperuricemia con hiperuricosuria. Otros fármacos con efecto tiacídico como la Indapamida también tienen efecto hipocalciúrico en pacientes con litiasis hipercalciúrica y normocalciúrica, además producen descenso de la PTH y del potasio séricos y

elevación del ácido úrico y triglicéridos[319]**.** En nuestro estudio estos efectos han sido leves pero deben ser considerados**,** no se han producido abandonos del tratamiento. No obstante reconocemos que la hipopotasemia secundaria a la administración de tiacidas, induce acidosis intracelular e hipocitraturia, observada en el 10% de nuestros pacientes, en estos casos se recomienda citrato potásico (10-20 mEq / 24 horas) para corregir la citraturia y pH urinario[320].

El efecto hipocalciúrico de las tiacidas en tratamientos prolongados (18-24 meses) puede tener una acción limitada con posible retorno de la calciuria en algunos casos a niveles previos al tratamiento, sobre todo en las hipercalciurias absortivas[321], esto parece debido a que al aumentar la calcemia se estimularían las células C del tiroides con producción de calcitonina que aumentaría la excreción urinaria de calcio. Nosotros hemos observado este efecto limitante de las tiacidas en el 25% de los pacientes, con recuperación posterior de la acción hipocalciúrica a partir de los 24 meses y sin necesidad de "vacaciones terapéuticas".

En el momento actual se considera a las tiazidas como el tratamiento de primera línea en hipercalciurias absortivas, también en el resto de hipercalciurias, sólo existe una excepción y es la hipercalciuria asociada a hiperparatiroidismo primario. Además y este es un dato importante a nuestro juicio, se ha demostrado que las tiacidas reducen la incidencia de cálculos en pacientes no seleccionados con litiasis cálcica[322].

La hipocitraturia sola o combinada con otros trastornos metabólicos se observó en el 20% de los estudios básales realizados en los pacientes estudiados. Es cierto que se ha demostrado una mejoría en cuanto a la tasa de formación de cálculos con el tratamiento exclusivo de citrato potásico[320,323], sin embargo coincidimos con otros autores[324] en que su efecto es mayor en los casos de hipocitraturia, en este estudio se demuestra su utilidad en la corrección de la hipocitraturia inducida por tiacidas.

Las tiacidas nos ayudan a controlar los factores litogénicos y las

recidivas en pacientes con litiasis cálcica, este efecto es prolongado y significativo en pacientes con hipercalciuria. La litiasis residual progresa en el 58% de los enfermos sometidos a observación y en el 42% de los casos es necesario realizar nuevas sesiones de litotricia. La administración de tiacidas estabiliza o desciende el crecimiento de la litiasis residual y favorece su eliminación espontánea con lo que desciende la necesidad de aplicar nuevas sesiones de litotricia extracorpórea. Este efecto de las tiacidas es muy significativo en el grupo de pacientes que presentan hipercalciuria[325-328]. En un metaanálisis realizado por Pearle se incluyen 459 pacientes y se observa una reducción del 60% (P=0.02) en el riesgo de recurrencia en los pacientes tratados con tiacidas[329].

El efecto hipocalciúrico de las tiacidas da lugar a un balance positivo de calcio que frena la acción de la PTH y la resorción ósea como se ha demostrado en estudios clínicos[330]; Legrout-Gerot I et al demuestran que el efecto de las tiacidas a nivel óseo es similar al obtenido con la administración de calcio y vitamina D[331] sin aumentar el riesgo de litiasis, el tratamiento prolongado con vitamina D puede inducir nefrocalcinosis y litiasis[332]. En general todos los protocolos de tratamiento para la osteoporosis deberían incluir suplementos de calcio y vitamina D, para evitar el balance negativo de calcio[333]. Es evidente que en pacientes con osteoporosis y litiasis si sustituimos la vitamina D por tiacidas manteniendo el aporte normal de calcio, realizamos profilaxis de la recidiva litiásica y mantenemos la mineralización del hueso. Schoofs ha observado como los diuréticos tiacidicos protegen contra el riesgo de fractura de cadera, en un estudio con 8 años de seguimiento, pero el efecto desaparece después de 4 meses de la discontinuación del uso[334]; Bushinsky en un estudio experimental con ratas litiásicas e hipercalciúricas tratadas con clortalidona y calcio oral previene la litiasis y mejora la densidad mineral ósea en la columna vertebral[335]**.** El efecto del aporte de calcio y vitamina D o tiacidas sobre la mineralización ósea es limitado y en algunos casos insuficiente por lo que debemos recurrir a otros fármacos.

Los bisfosfonatos tienen un papel relevante en el tratamiento de la

osteoporosis, no sólo disminuyendo los marcadores del remodelado óseo a través de su acción antireabsortiva, sino que también aumentan la densidad mineral ósea y sobre todo reducen la incidencia de fracturas osteoporóticas. Los bisfosfonatos utilizados y aprobados en España para el tratamiento de la osteoporosis son: etidronato, alendronato y risedronato[336]. a) El etidronato fue el primer bisfosfonato que se utilizó en clínica, en su indicación para osteoporosis se utilizó de forma cíclica para evitar defectos en la mineralización de hueso. b) El alendronato preserva la masa ósea en todo el esqueleto y principalmente en aquellas regiones que tienen mayor riesgo de fracturas, no condiciona alteraciones en la mineralización del hueso, es eficaz a dosis de 10 mg/día, se toma diariamente y es bien tolerado[337]. La eficacia demostrada de tratamientos con dosis oral de 70 mg de alendronato una vez por semana[338] puede facilitar el cumplimiento del tratamiento. En varones con osteoporosis el alendronato aumenta significativamente la densidad mineral ósea de cadera y columna, disminuye los marcadores de recambio óseo y la tasa de fracturas. c**)** El risedronato preserva la masa ósea en todo el esqueleto y principalmente en aquellas regiones que tienen mayor riesgo de fracturas, no condiciona alteraciones en la mineralización del hueso, se toma diariamente y es bien tolerado, a dosis de 5 mg/día demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales en un 41%-49%; la reducción de fracturas no vertebrales fue del 33%-39% (muñeca, cadera, húmero, clavícula, pelvis y pierna)[339].

En la osteoporosis, puede estar indicada la asociación de fármacos antiresortivos. Los bifosfonatos por vía oral (Alendronato sódico, 70 mg/semana; Ácido risedrónico, 35 mg/semana) o intravenosa (Ácido zoledrónico) han demostrado su capacidad para prevenir la perdida de masa ósea, (aumentan un 5% anual la densidad mineral ósea), disminuyen la incidencia de fracturas, la calcemia y la calciuria, por lo que se recomienda asociar calcio y vitamina D para mejorar la densidad mineral ósea. Si se produce hipercalciuria, está indicado sustituir el calcio y vitamina D por una tiacida[340,341]. En los enfermos con litiasis renal no se debe utilizar calcitonina o Vitamina D.

Senzaki H et al han demostrado que el alendronato inhibe la formación de microlitos de fosfato cálcico en cultivos celulares[342], Gupta M et al en un estudio experimental en ratas observan como los bifosfonatos inhiben la formación de cristales de oxalato cálcico en la vejiga sobre una matriz de zinc[343] por su afinidad por el calcio y/o por su efecto hipocalciúrico, Bushinsky DA et al han demostrado que el alendronato desciende la sobresaturación urinaria en ratas hipercalciúricas[344]. En un estudio clínico, Weisinger JR et al observan que los pacientes con marcadores de resorción ósea elevados presentan hipercalciuria, y el tratamiento con alendronato normaliza los marcadores de resorción ósea y la calciuria, y este efecto hipocalciúrico no se observa en pacientes normocalciúricos[345]; Ruml LA et al en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con resorción ósea aumentada demuestran que el alendronato desciende la calciuria de forma muy significativa frente a los pacientes no tratados, y el índice de formación del oxalato cálcico y fosfato cálcico[346].

Los bifosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de cálculos dentales, calcificacion tisular, arterial, cardiaca, renal[347,348], por lo que se han utilizado en el tratamiento de nefrocalcinosis[349] y en la prevención de cálculos renales. Bone HG et al en 1979 observan que, en un grupo de 12 pacientes con litiasis renal cálcica no seleccionado, el tratamiento con bifosfonatos de primera generación (etiodronato) durante 30 meses reduce o suprime de forma muy significativa la producción de nuevos cálculos en 7 casos y no hay cambios en 5 casos, 3 pacientes presentan debilidad y dolor osteomuscular (en 2 de ellos se eleva la fosfatasa alcalina y en el otro paciente se produce osteopenia)[350]; los autores reconocen la eficacia del bifosfonato en la prevención de la recidiva de la litiasis cálcica pero ante la no efectividad en algunos pacientes y los efectos adversos referidos, consideran su utilidad clínica limitada[351]. Hoy conocemos que los bifosfonatos deben indicarse en pacientes con osteopenia y litiasis renal hipercalciúrica[352] y que los modernos bifosfonatos no producen osteopenia. Watanabe Y et al en un ensayo clínico aleatorizado en personas sometidas a inmovilización prolongada demuestran que la administración de pamidronato aumenta la formación de hueso y evita la

hipercalciuria y formación de cálculos renales de forma muy significativa frente a los casos de dos grupos control[207], no obstante el tratamiento con bifosfonatos no debe sustituir a otros métodos establecidos en la prevención de la litiasis renal cálcica, como regulación de hábitos dietéticos, aumentar el aporte oral de líquidos, ejercicio físico, citrato, alopurinol, tiacidas[353-354]. La dieta hipocálcica en pacientes con litiasis cálcica se asocia con un descenso más pronunciado en la densidad mineral ósea, mientras que la ingesta de sodio provoca aumento de la calciuria[291-355]. Pak refiere que pacientes con litiasis cálcica tratados con citrato potásico presentan mejoría de la densidad mineral ósea[356].

Nosotros asociamos bifosfonatos a las tiacidas en el tratamiento de la litiasis por hipercalciuria de ayuno PTH independiente cuando se eleva la calcemia y/o detectamos osteopenia-osteoporosis. En pacientes con osteopenia-litiasis e hipercalciuria moderada utilizamos sólo bifosfonatos con aporte oral de calcio y asociamos tiacidas si se produce hipocalcemia y/o hipofosfatemia o para potenciar el efecto óseo de los bifosfonatos[357].

Los aminobifosfonatos han demostrado su capacidad para prevenir la perdida de masa ósea, disminuyendo la incidencia de fracturas, la calcemia y la calciuria; el beneficio global es superior al riesgo porque los efectos adversos graves son muy raros, aunque no se conoce con exactitud el periodo de descanso del tratamiento con estos fármacos, si que están indicadas las vacaciones terapéuticas debido al cierto efecto residual que presentan[358,359]**.** El perfil general de seguridad de los bifosfonatos es aceptable, y aunque se han descrito distintos tipos de efectos adversos, los más controvertidos en la actualidad son: la osteonecrosis de los maxilares y la fractura atípica de la diáfisis femoral, siendo preciso tomar precauciones en ambos casos fundamentalmente en pacientes de alto riesgo, debiendo valorar la retirada o suspensión del fármaco de manera temporal a los 5 años de iniciar el tratamiento si el riesgo de fractura no es elevado. Efectos muy poco frecuentes son: uveítis y fibrilación auricular[360-362]**.** Se recomienda asociar suplementos de calcio oral para evitar la hipocalcemia y elevación de PTH, inducida por los

bifosfonatos; si se produce hipercalciuria, recomendamos complementar el suplemento de calcio por una tiacida[58].

En este **estudio sobre el efecto de los aminobifosfonatos y tiacidas en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante**, observamos como a pesar del aporte de calcio en la dieta, en el grupo tratado con Alendronato sódico se produce elevación de la PTH y vitamina-D con tendencia posterior a niveles basales, efecto que no se observa en los pacientes tratados con Hidroclorotiacida asociada a Alendronato sódico. Las tiacidas reducen los niveles de PTH y la resorción ósea, pueden estimular la acción de los osteoblastos e inhibir la acción de los osteoclastos[301]. Se pueden usar otros fármacos en el tratamiento de la osteoporosis, como ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatida y recientemente el denosumab, que inhibe el sistema RANK/RANKL[333, 363].

El tratamiento con alendronato sódico mejora la osteoporosis y reduce la precipitación del fosfato cálcico y puede ser monitorizado con determinación plasmática de beta-croslaps[344, 364, 365], en este estudio se demuestra como el Alendronato sódico reduce los marcadores de remodelado óseo, con mayor efecto sobre la resorción ósea, por lo que desciende el cociente beta-crosslaps/osteocalcina. Consideramos que la determinación de marcadores de remodelación ósea (Osteocalcina y Beta-crosslaps) facilita el diagnóstico precoz de perdida de masa ósea en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante, aunque su mayor utilidad es en el control del efecto de fármacos que actúan sobre el remodelado óseo[366]. En estos casos el tratamiento de la enfermedad litiasica y osteopenia-osteoporosis se debe considerar según la densidad mineral ósea, IMC, dieta, sexo y excrección urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico y citrato[203]. Existe mayor riesgo de osteomalacia en pacientes con perdida de densidad mineral ósea por baja actividad osteoblástica tratados con bifosfonatos[252].

Consideramos que en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica, el tratamiento con aminobifosfonatos se debe asociar a un aporte adecuado de calcio en la dieta para compensar el balance negativo de calcio,

especialmente al inicio del tratamiento, de esta forma hemos obtenido resultados significativos en el control de la enfermedad ósea y actividad litogénica renal, sin efectos secundarios. Coincidimos con Giusti, en que se obtiene mejor control de la calciuria y sobre la mineralización ósea cuando asociamos al Alendronato sódico, hidroclorotiacida o un fármaco con efecto tiacídico[367]. En los pacientes que recibieron hidroclorotiacida, 50 mg/día, se ha observado mayor eliminación urinaria de magnesio y descenso de la oxaluria[368] y descenso de la citraturia, **sin diferencias significativas en el cociente calcio/citrato con relación al grupo tratado sólo con Alendronato sódico.**

La actividad litiásica de los pacientes incluidos en el estudio sobre el **efecto de los aminobifosfonatos y tiacidas en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante**, antes de iniciar el tratamiento corresponde a: Grupo-1.- enfermedad moderada, 37% y grave, 63%; Grupo-2.- enfermedad moderada, 29% y grave, 71%, diferencias no significativas (p=0.35). Todos los pacientes presentaban litiasis cálcica de oxalato y fosfato, siendo la litiasis de oxalato cálcico puro o mixto la más frecuente. Los grupos son homogéneos. En grupo-1, comienzan el tratamiento sin litiasis 10 pacientes, con litiasis unilateral < 5 mm 16 pacientes, con litiasis unilateral entre 5-10 mm 2 pacientes, con litiasis bilateral < 10 mm 5 pacientes y con litiasis bilateral entre 10-20 mm 2 pacientes. En grupo-2, comienzan el tratamiento sin litiasis 2 pacientes, con litiasis unilateral **< 5 mm 12** pacientes, con litiasis unilateral entre 5-10 mm 4 pacientes, con litiasis bilateral < 10 mm 9 pacientes y con litiasis bilateral entre 10-20 mm 8 pacientes.

Hemos analizado la actividad litiásica en los 3 años de tratamiento, y observamos que en el grupo-1 sólo se producen 4 recidivas moderadas y ninguna grave, y en el grupo-2 sólo se producen 2 recidivas moderadas y ninguna grave, resultados muy significativos (p<0.0001) con respecto a la actividad litiásica en el periodo previo al inicio del tratamiento médico. En relación con los pacientes que presentaban litiasis al inicio del tratamiento, hemos observado en el grupo 1, que en 23 de 25 casos la litiasis se mantiene igual o se produce expulsión espontánea y en 2 casos aumenta de tamaño,

mientras que en el grupo 2, en 28 de 33 casos se mantiene igual o se produce expulsión espontánea y en 5 casos aumenta de tamaño, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Según los resultados de este estudio, en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante y perdida de masa ósea, los aminobifosfonatos reducen la actividad litógena renal y aumentan la densidad mineral ósea, el efecto sobre la osteopenia/osteoporosis y la calciuria es mayor si se realiza tratamiento con Hidroclorotiacida y Alendronato sódico.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONS

1.- Patients with renal stones have biochemical alterations, such as type II absorptive hypercalciuria, absorptive hyperoxaluria, hyperuricosuria, lack of inhibitors which can be controlled with proper diet. Renal or resorptive or mixed hypercalciuria, non-dietary hyperoxaluria, renal tubular acidosis and endogenous hyperuricosuria endogenous are specifically treated.

2.- In patients with urinary stones, one or more biochemical risk factors are found. The most common factors are hypercalciuria and hypocitraturia. There are significant differences in the citraturia of 24 hours: 80% of controls present the citraturia level over 500 mg/24 hours and 60% of patients below of this discriminant value.

3.- Thiazides alone or in combination with potassium citrate have shown a significant reduction on the incidence of stone recurrence and growth of residual lithiasis, which is more significant in patients with hypercalciuria.

4.- The calciuria > 200 mg/24 h, the citraturia < 500 mg/24, the post-fasting calcium / creatinine ratio in urine > 0.11, the ratio calcium / citrate > 0.25 in 24-hour urine, Beta-crosslaps > 0.400 ng / ml and Beta-crosslaps/osteocalcina ratio > 0.028 are risk factors associated with severe calcium renal lithogenic activity.

5.- Patients with calcium stones and severe lithogenic activity have a greater loss of bone mineral density in femur and lumbar spine in relation to patients without stones or patients with calcium stones and mild lithogenic activity.

6.- In patients with calcium stones and bone mineral density loss a negative linear relationship between Beta-crosslaps and urinary biochemical lithogenic risk factors (calciuria, post-fasting calcium/creatinine ratio in urine and citraturia) with T-score values of bone densitometry has been observed.

7.- The treatment with sodium alendronate in patients with calcium stones and loss of bone mineral density decreases urinary calcium, post-fasting calcium/creatinine ratio in urine and the plasma levels of Beta-crosslaps and also significantly increases bone mineral density and decreases stone recurrence.

8.- The association of sodium alendronate and hydrochlorothiazide has proved to be effective in the treatment of patients with loss of bone mineral density, calcium nephrolithiasis and hypercalciuria because this association decreases the calciuria, improves bone mineral density and decreases renal lithogenic activity.

LISTA DE ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO

AEU: Asociación Española de Urología

AGT: Alanina-glioxilato aminotransferasa

BRU: Brushita

COD: Oxalato cálcico dihidrato

COM: Oxalato cálcico monohidrato

DE: Desviación estándar

DMO: Densitometría ósea

EAU: European Urological Association

HAP: Hidroxiapatita

HI: Hipercalciuria idiopática

HPT: Hiperparatiroidismo

IMC: Índice de masa corporal

IR: Infrarroja

LEOC: Litotricia extracorpórea por ondas de choque

NLP: Nefrolitotomía percutánea

OMS: Organización mundial de la salud

OPG: Osteoprotegerina

PTH: Paratohormona

RTP: Reabsorción tubular de fosfatos

SEM-EDS: Espectroscopia de rayos X por energía dispersiva

TNF: Factor de necrosis tumoral

TSH: Hormona tiroidea hipofisaria

URN: Ureterorrenoscopia

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VI. BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

1.- Arrabal Martín M, Lancina Martín JA, García Pérez M: Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria. ENE ediciones. Madrid. 1990

2.- Lancina Martín JA, Arrabal Martín M. Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria. Pag 1-171. Ed Vision Net. Madrid. 2004.

3.- García M, Arrabal M, Campoy P. Litiasis: Epidemiología, litogénesis y clasificación. En: Jiménez JF, Rioja LA. Tratado de Urología. Tomo I. J.R. Prous Editores. Barcelona. España, 1993. Capítulo 46, pp 723-740.

4.- Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A et al. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Arch Esp Urol. 2001; 54: 861-871

5.- Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: Review of classification methods and correlations with etiology. Scanning Microsc. 1993; 7: 1081-1104

6. Türk C, Knoll T, Petrik A et al. Guideline on Urolithiasis. European Association of Urology 2011. http://www.uroweb.org/gls/pdf/18 Urolithiasis.pdf

7.- Arrabal Martín M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal Polo MA et al. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. Arch Esp Urol. 2006. 59: 583-594.

8.- Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S et al. Incidence and prevalence of urolithiasis in Spain: Review of currently available original data. Actas Urol Esp. 2007; 31: 511-520.

9.- Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2009; 16: 5-10.

10.- Trinchieri A. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. Urol Res. 2006; 34: 151-156.

11.- Curham GC, Willet WC, Rimm EB et al. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 1568-1573.

12.- Dretler SP, Coggins CH, Mc Iver MA et al. The physiologic approach to renal tubular acidosis. J Urol. 1969; 102: 665-669.

13.- Lloyd SE, Pearce SE, Fisher SE et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature. 1996; 379: 445-449.

14.- Fetter TL, Zimskind PD. Statistical analysis of patients with urinary calculi. JAMA. 1961; 186: 21.

15.- Blacklock NJ. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BEC, editors. Proceedings of the Renal Stone Disease Symposium. London: J&A Curchill limited; 1969: 33-47.

16.- Prince CL, Scardino PL. A statistical analysis of ureteral calculi. J urol. 1960; 83: 561-565.

17.- Malek RS; Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. J Urol. 1975; 113: 545-551.

18.- Lancina Martín JA. Clínica y Diagnóstico de la litiasis urinaria. In: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA editores. Tratado de Urología. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1457-504.

19.- Liao LL, Richardson KE. The metabolism of oxalate precursors in isolated persfused rat livers. Arch Biochem Biophys. 1972; 153: 438-448.

20.- Finlayson B. Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am. 1974; 1: 181-212.

21.- Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 376-380.

22.- Van Aswegen CH, Hurter P, Van der Merwe C et al. The relationship between total urinary testosterone and renal calculi. Urol Res. 1989; 17: 181-183.

23.- Welshman SG, Mc Geown MG. The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium, in patient with renal calculi. Br J Urol. 1975; 47: 237-242.

24.- Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J. Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. Urology. 1998; 52: 750-755.

25.- Lancina JA, Novas S, Rodríguez-Rivera J et al. Lithogenic metabolic profile related to gender in patients with calcium-containing urinary Stones. Int Braz J Urol 2011; 27: 423-421.

26.- Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. Lancet. 1975; 1: 1063-1065.

27.- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB et al. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. Am J Epidemiol 1996; 143: 240-247.

28.- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. New Eng J Med 1993; 328: 833-888.

29.- Parmar MS. Kidney stones. BMJ. 2004; 328: 1420-1424;

30.- Fuss M, Pepersack T, Bergman P et al. Low calcium diet in idiopathic urolithiasis: a risk factor for osteopenia as great as in primary hyperparathyroidism. Br J Urol. 1990; 65: 560-563.

31.- Curhan GC, Willet WC, Speizer FE et al. Comparision of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting risk for kidney in women. Ann Intern Med 1997; 126: 497-504.

32.- Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol. 2007;178: 2191-2196.

33.- Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. J Am Diet Assoc. 2007; 107: 1191-1194.

34.- Blanco Díez A. Estudio de la relación entre litiasis urinaria cálcica y osteoporosis en una muestra poblacional de la isla de gran canaria. PhD. Diss. [MS thesis] , University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, 2010.

35.- Parmar MS. Kidney stones. BMJ. 2004; 328: 1420-1424.

36.- 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.

37.- Kang DE, Sur RL, Haleblian GE et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. J Urol. 2007; 177: 1358-1362.

38.- Koff SG, Paquette EL, Cullen J et al. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. Urology. 2007; 69: 1013-1016.

39.- Robert M, Averous M. Notions fondamentales de la lithogenese oxalo-calcique urinaire. Journal d´Urologie. 1994. 100: 40

40.- Grases F, Costa-Bauzá A, Söhnel O. Cristalización en disolución. Conceptos básicos. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 2000.

41.- Grases F, Villacampa AI, Costa Bauzá A et al. Uric acid calculi: types, etiology and mechanism of formation. Clin Chim Acta. 2000; 32: 89

42.- Evan A, Lingeman J, Coe FL et al. Randall´s plaque: Pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney International. 2006; 69: 1313-1318.

43.- Grases F, Masarova L, Söhnel O et al. Agglomeration of calcium oxalate monohydrate in synthetic urine. BJU Int. 1992; 70: 240

44.-Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 2010; 25: 831-841.

45.- Grases F, Söhnel O, Villacampa AI et al. Phosphates precipitating from artificial urine and fine structure of phosphate renal calculi. Clin Chim Acta. 1996. 244-250

46.- Qiang W, Ke Z. Water for preventing urinary calculi. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 3: CD004292.

47.- Colussi G, De Ferrari ME, Brunati C et al. Medical prevention and treatment of urinary stones. J Nephrol. 2000; 13: 65-70.

48.- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. Kidney Int. 1990; 37: 51-56.

49.- Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL et al. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. J Clin Invest. 1987; 79: 782-787.

50.- Hess B, Nakagawa Y, Parks JH et al. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. Am J Physiol. 1991; 260: 569-578.

51.- Shiraga H, Min W, VanDusen WJ et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 426-430.

52.- Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. J Am Soc Nephrol. 1999;10 Suppl 14: S385-388.

53.- Malek RS, Boyce WH. Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. J Urol. 1977; 117: 336-341.

54.-. Worcester EM, Coe FL. New insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. Seminars in Nephrology. 2008; 28: 120-132

55.- Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL et al. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol. 2005; 31: 29-33.

56.- Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. Clin Nephrol. 2005; 63: 188-192.

57.- Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U et al. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. Urology. 2010; 76: 238-241.

58.- Arrabal Martín M, Gutiérrez Tejero F, Zuluaga Gómez A. Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. In: Lancina Martín JA, Arrabal Martín M, editores. Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria. Madrid: Ed. Vision Net; 2004. p. 17-49.

59.- Williams HE, Smith LH Jr. Disorders of oxalate metabolism. Am J Med. 1968; 45: 715-735.

60.-Coe FL, Evan A, Worcester EM. Kidney Stone Disease. J Clin Invest 2005; 115: 2598-2608

61.- Robertson WG, Hughes H. Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis--new evidence from studies in the Arabian peninsula. Scanning Microsc. 1993; 7: 391-401.

62.- Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. Proc Soc Exp Biol Med. 1975; 1: 930-932.

63.- Pak CY. Citrate and renal calculi. Miner Electrolyte Metab. 1987; 13: 257-266.

64.- Pak CY. Citrate and renal calculian update. Miner Electrolyte Metab.1994; 20: 371-377.

65.- Jack M. Zuckerman JM, Dean G. Assimos DG. Hypocitraturia. Pathophysiology and Medical Management. Rev Urol 2009; 11: 134-144.

66.- Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, Jovicic S et al. The most important factor for active urinary stone formation in patients with urolithiasis. Med Pregl. 2007; 60: 117-120.

67.- Preminger GM, Baker S, Peterson R. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. J Lith Stone Dis. 1989; 1: 22-25.

68.- Berg C, Tiselius HG. The effect of pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. Eur Urol 1986; 12: 59-61.

69.- Wikström B, Backman U, Danielson BG et al. Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers. A proposal for clinical classification and investigation. Klin Wochenschr. 1983; 61: 85-90.

70.- Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. Miner Electrolyte Metab. 1994; 20: 424-431.

71.- Sharma RN, Shah I, Gupta S et al. Thermogravimetric analysis of urinary stones. Br J Urol. 1989; 64: 564-566.

72.- Nemoy NJ, Staney TA. Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones". JAMA. 1971; 215: 1470-1476.

73.- Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG et al. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. J Urol. 1984; 132: 365-366.

74.- Orts Costa JA, Zuñiga Cabrera A, Martínez de la Cámara y Salmerón J. Actualización de la cistinuria: aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos. An Med Interna (Madrid). 2003; doi: 10.4321/S0212-71992003000600011.

75.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. BJU Int. 2011 May 9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10167.x.

76.- Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int. 2004; 65: 1422-1425.

77.- Nouvenne A, Meschi T et al. Effects of low salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2010; 91: 565-70.

78.- Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. Urol Clin North Am. 2000; 27: 255-268.

79.- Borghi L, Meschi T et al. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. Nutrition Rev 2006; 64: 301-312

80.- Seltzer MA, Low RK, McDonald M et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. 1996; 156: 907-909.

81.- McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation BJU Int. 2003; 92: 765-768.

82.- Grases F, Kroupa M, Costa-Bauza, A. Studies on calcium oxalate monohydrate crystalization. Influence of inhibitors. Urol Res.1994; 22: 39-43.

83.- Rotily M, Léonetti F, Iovanna C et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. Kidney Int. 2000; 57: 1115-1123.

84.- Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int. 2003; 91: 758-767.

85.- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P et al. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. Eur Urol. 2001; 40: 362-371.

86.- Tiselius HG. Advisory Board of European Urolithiasis Research and EAU Health Care Office Working Party for Lithiasis. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. BJU Int. 2001; 88: 158-168.

87.- Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. Am J Physiol. 1978; 235: 492-506.

88.- Lycklama A, Nijeholt GA, Tan HK et al. Metabolic evaluation in stone patients in relation to extracorporeal shock wave lithotripsy treatment. J Urol. 1991; 146: 1448-1478

89.- Tiselius HG, Larsson L, Hellgren E. Clinical results of allopurinol treatment in prevention of calcium oxalate stone formation. J Urol. 1986; 136: 50-53.

90.- Fugugawa M, Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. Nephron. 2002. 92: 41-45

91.- Torres A, Cannata JB. Metabolismo calico-fósforo y sus alteraciones. En: Nefrología clínica. Ed. Por Hernando et al. Editorial medica panamericana. Madrid. 2003. pp 91-101

92.- Díez Pérez A, Eriksen EF. Acciones de la PTH sobre el hueso:aspectos básicos. En Manual práctico en Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral. Riancho Moral JA. Jarpyo Editores. Madrid. 2004. pp 19-24

93.- Quesada JM. Vitamina D. En Manual práctico en Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral. Riancho Moral JA. Jarpyo Editores. Madrid. 2004. pp 29-33.

94.- Pérez Cano R, Montoya MJ. Calcitonina: acciones biológicas. En Manual práctico en Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral. Riancho Moral JA. Jarpyo Editores. Madrid. 2004. pp 35-40.

95.- Chris Gallagher J, Sai AJ. Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis. Rev Metab Óseo y Min. 2010; 8: 60-71.

96.- Fernández-Treguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pigarrón M et al. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: E47-51.

97.- Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML et al. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. Calcif Tissue Int. 1995; 56: 206-209.

98.- Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. In: Favus MJ, editor. rimer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. 46-57.

99.- Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH et al. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med. 2003; 349: 327-334.

100.- Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. Osteoporos Int. 2002; 13: 97-104.

101.- Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. Osteoporos Int. 2003; 14: S1-S2.

102.- Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling?. Bone. 2004; 35: 1-3.

103.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003; 423: 337-342.

104.- Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med. 2005; 83: 170-179.

105.- NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993; 94: 646-650.

106.- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2001; 285: 785-795.

107.- Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. Curr Osteoporos Rep. 2004; 2: 97-100.

108.- Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1997. P. 21-24.

109.- Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005; 16: 581-589.

110.- World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.

111.- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002; 359: 1761-1767.

112.- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. Anal Med Int. 2006; 23: 1-3.

113.- Cummings S, Kelsey J, Nevitt M et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev. 1985; 7: 178-208.

114.- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008; 208 Supl 1: 1-24.

115.- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001; 116: 86-88.

116.- Moro Álvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. Rev Clin Esp. 2010; 210: 342-349.

117.- Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risk of hip, Colles´, or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med. 1989; 149: 2445-2448.

118.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2008; 19: 1935.

119.- Díaz Curiel M, Turbí C, Rapado A et al. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. Rev Esp Enf Metab Óseas. 1997; 6: 129-132.

120.- Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. J Bone Miner Res. 1995; 10: 796-802.

121.- Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. Rev Clin Esp. 2009; 209 Supl 1: 10-14.

122.- Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C et al. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. Med Clin (Barc). 2000; 115: 650-653.

123.- Naves Díaz M. Fracturas por osteoporosis en la mujer española. Med Clin (Barc). 2006; 127: 413-414.

124.- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007; 18: 1033-1046.

125.- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH et al. Screening for post-menopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 137: 529-541.

126.- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 1998; 10: S001-80.

127.- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008; 19: 385-397.

128.- Ebeling PR. Androgens and osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010; 17: 284-292.

129.- Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ. 2000; 162: 1289-1294.

130.- Lydick E, Cook K, Turpin J et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. Am J Manag Care. 1998; 4: 37-38.

131.- Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkisn Carranza F. Escalas de riesgo de osteoporosis. REEMO. 2005; 14: 81-85.

132.- Martínez-Aguilá D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A et al. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. J Rheumatol. 2007; 34: 1307-1312.

133.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet. 2002; 359: 1841-1850.

134.- Raisz LG. Physioloogy and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999; 45: 1353-1358.

135.- Sklarin PM, Shoback DM, Langman CB. History and physical examination. Clinical evaluation of bone and mineral disorders. En: Favus MJ, editor: Primer on the metabolic bone diseases disorders of mineral metabolism. Washington: American society for bone and mineral research; 2003. P. 143-145.

136.- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res. 1998; 13: 763-773.

137.- Melton LJIII. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res. 1995; 10: 175-177.

138.- Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Shefield. 2008.

139.- Grampp S, Genant HK, Mathur A et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. J Bone Miner Res. 1997; 12: 697-711.

140.- Cooper C, O´Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The epidemiology of vertebral fractures. Bone. 1993; 14: 589-597.

141.- Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. Rev Esp Enf Metab Oseas. 1993; 2: 41-44.

142.- Carranza Lira S, Rosas M, Murillo A et al. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors. Int J Fertil Womens Med. 2002; 47: 22-25.

143.- Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. Am J Med. 2006; 119 4 Supl 1: S3-11.

144.- Sosa Henríquez M. Fisiopatología y epidemiología de la fractura de cadera. Osteoporos Aten Primar. 1997; 3: 5-7.

145.- Hernández JL, Marín F, González-Macías J et al. ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. Calcif Tissue Int. 2004; 74: 357-365.

146.- Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. Am Fam Physician. 2004; 69: 139-140.

147.- Tabensky A, Duan Y, Edmonds J et al. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. J Bone Miner Res. 2001; 16: 1101-1107.

148. Del Pino Montes J, Corral Gudino L, Montilla Morales et al. Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteporosis. Rev Clin Esp. 2009; 209 Supl 1: 23-28.

149.- National Osteoporosis Foundation. Clinician´s guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington; 2008. Disponible en: http://www.nof.org/professionals/clinicianguidesguide_fomr.asp

150.- Ross PD, Genant HK, Davis JW et al. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. Osteoporos Int. 1993; 3: 120-126.

151.- Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. Rev Clin Esp. 2009; 209 Supl 1: 15-22.

152.- Lachman E, Whelan M. The Roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. Radiology. 1937; 26: 165-177.

153.- Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ et al. Can radiologist detect osteopenia on plain radiographs? Clin Radiol. 1994; 49: 118-122.

154.- Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. Osteoporosis en Atención Primaria. 1996; 1: 11-15.

155.- Gómez Alonso C, Díaz López JB, Cannata Andía J. Metodología de evaluación de la masa ósea. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editores. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. Alcorcón, Madrid: Edimsa; 1996. p. 11-55.

156.- Jergas M, Genant H. Radiology of osteoporosis. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 160-169.

157.- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008; 28 Supl 1: 1-24.

158.- Genant HK, Jergas M, Palermo L et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The study of osteoporotic fractures research group. J Bone Miner Res. 1996; 11: 984-996.

159.- Sornay-Rendu E, Allard C, Muñoz F et al. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1262-1269.

160.- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312: 1254-1259.

161.- Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res. 1996; 11: x707-730.

162.- Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4215-4222.

163.- Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteoporos Int. 2004; 15: 847-854.

164.- Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32: 159-179.

165.- Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000; 11: 192-202.

166.- Blake CM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27: 267-288.

167.- Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. J Bone Miner Res. 1993; 8: 517-525.

168.- Maggi S, Noale M, Giannini S et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPO study. Osteoporos Int. 2006; 17: 237-244.

169.- Njeh CF, Hans D, Li J et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. Osteoporos Int. 2000; 11: 1051-1062.

170.- Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S. A local adaptive threshold strategy for high resolution peripheral quantitative computed tomography of trabecular bone. Ann Biomed Eng. 2007; 35: 1678-1686.

171.- Garn SM, Poznaski AK, Nagy JM. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Radiology. 1971; 100:509-518.

172.- Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2008; 19: 1683-1704.

173.- Camacho P, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. En: Murray J. Favus, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6ª ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006; p. 127-133.

174.- Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. Committee of Scientific advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int. 2000; 11 Suppl 6: 2-17.

175.- Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. IBMS Bonekey. 2008; 5: 84-102.

176.- Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. J Bone Miner Res. 1999; 14: 792-801.

177.- Navarro Casado L, Blázquez Cabrera JA, del Pino Montes J et al. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en la mujer

postmenopáusica reciente: estudio longitudinal a dos años. Med Clin (Barc). 2008; 131: 333-338.

178.- Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). J Bone Miner Metab. 2005; 23: 97-104.

179.- Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int. 2000; 11: 467-480.

180.- Body JJ. Management of primary osteoporosis. Acta Clin Belg. 2002; 57: 277-283.

181.- Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. J R Soc Health. 1994; 114: 265-269.

182.- Geusens P, Milisen K, Dejaeger E et al. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. J Br Menopause Soc. 2003; 9: 101-106.

183.- Reid IR, Mason B, Horne A et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am J Med. 2002; 112: 343-347.

184.- Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp. 2009; 209 Supl 1: 41-47.

185.- Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Vitamina D: más allá del tratamiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp. 2008; 208: 173-174.

186.- Blanch J, Jódar E, Sosa M. Osteoporosis. En: Blanch J, Jódar E, Sosa M, editores. Guía de fácil manejo. Barcelona: Editorial Salud de la Mujer. Laboratorios Novartis; 2003.

187.- Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women´s Health Initiative Study. JAMA. 2003; 289: 3241-3242.

188.- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene. Evaluation (MORE). JAMA. 1999; 282: 637-645.

189.- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med. 2000; 109: 267-276.

190.- Mondelo N. Evaluación experimental de bifosfonatos: Aspectos básicos y regulatorios. Actualiz Osteología. 2006; 2: 93-103.

191.- Van Poznak C. The use of biphosphonate in patients with breast cáncer. Cancer Control Joal. 2002; 9: 480-489.

192.- Adrover Rigo M, Juste Díez de Pinos JL, Tuset Creus M et al. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. Farm Hosp. 2000; 24: 74-82.

193.- Williams KR. The biphosphonates story: from detergents to bone disease. J Chem Educ. 2004; 81: 1406-1407.

194.- Dempster DW, Bolognese MA. Ibandronate: the evolution of a once-a-month oral theraphy for postmenopausal osteoporosis. J Clin Densitom. 2006; 9: 58-65.

195.- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronato alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003; 349: 1207-1215.

196.- Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004; 350: 459-468.

197.- Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. Ann Intern Med. 2003; 139: 476-482.

198.- Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. Osteoporos Int. 1998; 8: 4.

199.- LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women´s Health Initiative Observational Study. Ann Intern Med. 2003; 139: 97-104.

200.- Rifkin WD. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006; 354: 2390-2391.

201.- Marangella M, Vitale C, Bagnis C et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephron. 1999; 81 Suppl 1:38-44.

202.- Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M et al. Evaluation of renal stone disease: metabolic study. An Pediatr (Barc). 2004; 61: 418-427.

203.- Tsuji H, Umekawa T, Kurita T et al. Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients. Int J Urol. 2005; 12: 335-339.

204.- Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. Urol Res. 2005; 33: 247-253.

205.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. J Nephrol. 2003; 16: 260-266.

206.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. Front Biosci. 2003; 8: s1084-1106.

207.- Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K et al. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. J Bone Miner Res. 2004; 19: 1771-1778.

208.- Borghi L, Meschi T, Schianchi T et al. Medical treatment of nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31: 1051-1064.

209.- Pak CY, Heller HJ, Pearle MS et al. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. J Urol. 2003; 169: 465-469.

210.- Chaussy CH, Brendel A, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet. 1980; 1: 1265

211.- Arrabal Martín M. Grupo de Litiasis de la AEU.: Litotricia extracorpórea en España en el siglo XX. Actas Urol Esp. 2000; 24: 699

212.- Aibar Arregui MA, Gutiérrez Samper AP, Rodrigo Val MP et al. Litiasis renal en área III de Zaragoza: bioquímica y epidemiología. Actas Urol Esp. 2004; 28: 661-665

213.- Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasisin France. Ann Urol. 2005; 39: 209-231

214.- Romero V, Haluk A, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Rev Urol. 2010; 12: 86-96

215.- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B et al. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. Am J Med. 2003; 115: 26-32

216.- Seftel A, Resnick MI. Metabolic evaluation of urolithiasis. Urol Clin North Am. 1990; 17: 159-69

217.- Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. J Bone Miner Res. 2002; 17 Suppl 2: N87-94

218.- Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. Urol Clin North Am. 2000; 27: 203-213

219.- Türk C, Knoll T, Petrick A et al. Guideline on Urolithiasis. European Association of Urology 2010. http://uroweb.org/gls/pdf/Urolithiasis%2010.pdf

220.- Straub M, Strohmalier WL, Berg W et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on

Stone Disesase for the Upcoming German Yrolithiasis Guideline. World J. Urol. 2005; 23: 309-323

221.- Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ et al. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol. 1983; 130: 1115-1119

222.- Jiménez Verdejo A, Arrabal Martín M, Miján Ortiz JL et al. Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria. Arch Esp Urol. 2001; 54: 1036-1046

223.- Holmes RP, Goodman HO, Hart LJ et al. Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. Kidney Int. 1993; 44: 366-372

224.- Curham GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. New Engl J Med. 1993; 328: 833-888

225.- Bordier P, Ryckewart A, Gueris J et al. On the pathogenesis of so called idiopathic hypercalciuria. Am J Med. 1977; 63: 398-409

226.- Pak CYC, Chu S. A simple technique for the determination of urinary state of saturation with respect to brushite. Invest Urol. 1973; 11: 211-215

227.- Broadus AE, Insogna KL, Lang R et al. Evidence for disordered control of 1, 25(OH)2D production in absorptive hypercalciuria. New Engl J Med. 1984; 311: 73-80

228.- Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50: 823-831.

229.- Robertson WG, Peacok M. Review of risk factors in calcium oxalate urolithiasis. World J Urol. 1983; 1: 114-119

230.- Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31:927-949.

231.- Smith LH. Diet and hiperoxaluria in the syndrome of idiopatic calcium oxalate urolithiasis. Am J Kidney Dis. 1991; 17: 370-375

232.- Moran ME. Uric acid stone disease. Front Biosci. 2003; 8: 1339-1355

233.- Sorensen CM, Chandhoke PS. Hyperuricosuric calcium nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31:915-925

234.- Preminger GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches. J Urol. 1989; 141: 760-3

235.- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 2004; 65: 386-392.

236.- Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD et al. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. Kidney Int. 2001; 60: 757-761

237.- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. Lancet. 2001; 358: 651-656.

238.- Iida S, Matsuoka K, Inoue M et al. Calcium nephrolithiasis and distal tubular acidosis in type 1 glycogen storage disease. Int J Urol. 2003; 10: 56-58

239.- Arrabal Martín M. Litogénesis cálcica. Acidosis tubular renal. “in” Lancina Martín A. Litogénesis urinaria de origen metabólico. Pag. 85-92, J&C Ediciones Médicas SL. Barcelona, 2002

240.- Nickel J, Emtage J, Costeton JW. Ultrastructural microbial ecology of infection induced urinary stones. J Urol. 1985; 133: 622-627

241.- Griffith DP, Musher DM, Itin C. Urease: The primary cause of infection induced urinary stones. Invest Urol. 1976; 13: 346-350

242.- Krautschick AW. Metabolic evaluation and medical therapy for stone formation. Curr Opin Urol. 1999; 9 : 335-338.

243.- Hess B. Nutritional aspects of stone disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31: 1017-1030

244.- Pierratos AE, Khalaff H, Cheng PT et al. Clinical and biochemical differences in patients with pure calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dihydrate kidney stones. J Urol. 1994; 151: 571-574

245.- Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Urology. 2002; 59: 865-869

246.- Raj GV, Auge BK, Assimos D et al. Autosomal recessive renal proximal tubulopathy and hypercalciuria: a new syndrome. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 600-606

247.- Hallson PC, Rose GA. Risk factors for urinary calcium oxalate crystals as revealed by their specific enzymatic assay. Br J Urol. 1989; 64: 451-457

248.- Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. Am J Nephrol. 2005; 25: 154-160

249.- Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. J Nutr. 2005; 135: 1673-1677

250.- Spivacow FR, del Valle EE, Zancheta JR. Renal lithiasis. Biochemical changes in the follow-up. Medicina (B Aires). 2006; 66: 201-205.

251.- Lancina Martín A, Rodríguez-Rivera García J, Novas Castro S et al. Factores pronósticos metabólicos en pacientes con urolitiasis cálcica. Arch Esp Urol. 2001; 54: 1017-1028

252.- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypecalciuria. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15: 934.

253.- Penido MG, Lima EM, Marino VS et al. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. Pediatr Nephrol. 2003; 18: 133-139.

254.- Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones. N Engl J Med. 2010; 363: 954-963.

255.- Hess B, Ackermann D, Essig M et al. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 1916-1921.

256.- Pacifici R, Rothstein M, Rifas L et al.Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71: 138-145.

257.- Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. Nat Genet. 2009; 41: 926-930.

258.- Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. Reumatol Clin. 2011. Doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.010.

259.- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. Clin Chem. 1998; 44: 2281-2289.

260.- Christgau S, Bjarnason NH, Rigault MY. Intra-individual variation and response to antiresorptive therapy assessed by bone resorption measurements with the serum CrossLaps One Step ELISA. Ligand Assay 1998; 3: 200-205.

261.- Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. J Bone Miner Res. 2002; 17 Suppl 2:N87-94

262.- Laube N, Pullmann M, Hergarten S et al. Influence of urinary stones on the composition of a 24-hour urine sample. Clin Chem. 2003; 49: 281-285.

263.- Yamakawa K, Kawamura J. Analysis of hypophosphatemia in calcium nephrolithiasis. Mol Urol. 2000; 4: 365-370

264.- Muezzinoglu T, Gumus B, Sener E et al. The diagnostic value of the phosphate levels in serum and 24-hour urine samples in patients with recurrent renal stone disease. Scand J Urol Nephrol. 2002; 36: 368-372

265.- Rodgers A, Bungane N, Allie-Hamdulay S et al. Calciuria, oxaluria and phosphaturia after ingestion of glucose, xylitol and sorbitol in two population groups with different stone-risk profiles. Urol Res. 2009; 37: 121-125

266.- Curham GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. New Engl J Med. 1993; 328: 833-888

267.- Jarrar K, Amasheh RA, Graef V et al. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin-D, calcium and uric acid in urinary stone formers. Urol Int. 1996; 56: 16-20.

268.- Shakhssalim N, Roohi Gilani K, Parvin M et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)(2) vitamin D3, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. Urol Res. 2011; 39: 1-7

269.- Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS et al. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patient with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. APMIS. 1989; 97: 309-316

270.- Whalley NA, Martins MC, Van Dyk RC et al. Lithogenic risk factors in normal black volunteers, and black and white recurrent stone formers. BJU Int. 1999; 84: 243-248

271.- Schwille PO, Schmiedl A, Manoharan M. Is calcium oxalate nucleation in postprandial urine of males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis related to calcium phosphate nucleation and the intensity of stone formation? Studies allowing insight into a possible role of urinary free citrate and protein. Clin Chem Lab Med. 2004; 42: 283-293.

272.- Schwille PO, Wipplinger J. Idiopathic recurrent calcium urolithiasis (IRCU): an acid meal challenge uncovers inappropriate pH of postprandial, fasting and daily urine: a cross-sectional study of male patients providing insight into post- and pre-load urinary stone substances, crystallization risk, presence

of stones, renal transport and systemic metabolic factors. Eur J Med Res. 2008; 13: 332-342.

273.- Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. BJU Int. 2009; 103: 670-678

274.- Del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. Medicina (B Aires). 1999; 59: 417-422

275- Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. Urol Clin North Am. 2007; 34: 323-334.

276.- Srivastava T, Winston MJ, Auron A et al. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. Pediatr Res. 2009; 66: 85-90.

277.- DeFoor WR, Jackson E, Minevich E et al. The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. Urology. 2010; 76: 242-246.

278.- Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. Am J Kidney Dis. 2006; 48: 905-915.

279.- Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE et al.Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. Urol Res. 2008; 36: 303-307

280.- Grases F, Sanchis P, Perelló J et al. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. Int J Urol. 2006; 13: 252-256.

281.- Damasio B, Massarino F, Durand F et al. Prevalence of fasting hypercalciuria associated with increased citraturia in the ambulatory evaluation of nephrolithiasis. J Nephrol. 2005; 18: 262-266.

282.- Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ et al. Identificaction and characterization of a gene with base substitutions asociated with the absortive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1476-1485

283.- Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA et al. Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. Kidney International. 2007; 71: 808-815.

284.- Tasca A, Dalle Carbonare L, Nigro F et al. Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Urology. 2009; 74: 22-27.

285.- Anderson RA. A complementary approach to urolithiasis prevention. World J Urol. 2002; 20: 294-301

286.- Karagülle O, Smorag U, Candir F et al. Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx-urolithiasis. World J Urol. 2007; 25: 315-323

287.- Audran M, Bataille P, Sebert JL et al. Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, X-ray computed tomography and histomorphometry. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1991; 58: 747-750.

288.- Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL et al. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. Nephron.1996; 73: 557-560.

289.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Osteoporosis and urolithiasis. Urol Int. 2004; 72 Suppl 1: 17-19.

290.- Jaeger P, Lippuner K, Casez JP et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1525-1532.

291.- Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F et al. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. J Urol. 1998; 159: 654-657

292.- Tugcu V, Ozbek E, Aras B et al. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. Urol Res. 2007; 35: 29-34.

293.- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A et al. Aetiology and clinical characteristics of maleosteoporosis. Have they changed in the last few years? Clin Exp Rheumatol. 2008; 26: 582-588.

294.- Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD et al. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2209-2214.

295.- Asplin JR, Donahue S, Kinder J et al. Urine calcium excretion predicts bone loss in idiopathic hypercalciuria. Kidney Int. 2006; 70: 1463-1467.

296.- Pasch A, Frey FJ, Eisenberger U et al. PTH and 1.25 vitamin D response to a low-calcium diet is associated with bone mineral density in renal stone formers. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 2563-2570.

297.- Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol. 2008; 28: 133-142.

298.- García-Nieto V, Ferrández C, Monge M et al. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. Pediatr Nephrol. 1997; 11: 578-583.

299.- Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. Kidney Int. 1996; 49: 244-250.

300.- Milliner DS. Stones, bones and heredity. Acta Paediatr Suppl. 2006; 95: 27-30.

301.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. Kidney Int. 2011; 79: 393-403.

302.- Giannini S, Nobile N, Sartori L et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol. 1998; 50: 94-100.

303.- Letavernier E, Traxer O, Daudon M et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1149-1154

304.- Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M et al. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the third national health and nutrition examination survey. J Bone Miner Res. 2001; 16: 1893-1898.

305.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A et al. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones?. Urol Res. 2011. doi 10.1007/s00240-011-0441-3

306.- Costanzo LS, Weiner IM. On the hypocalciuric action of chlorothiazide. J Clin Invest. 1974; 54: 628-637

307.- Ettinger B, Citron JT, Livermore B et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol. 1988; 139: 679-684

308.- Yendt ER, Cohaim M. Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int. 1978; 13: 397-409

309.- Pak CYC. Sodium cellulose phosphate: mechanism of action an effect of mineral metabolism. J Clin Pharmacol New Drugs. 2001; 13: 15-27

310.- Ruml LA, Pearle MS, Pak CYC. Medical therapy, calcium oxalate urolithiasis. Urol Clin North Am. 1997; 24:117-133

311.- Pak CYC, Peters P, Hurt G et al. Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? Am J Med. 1981; 71: 615-622

312.- Okada Y, Nonomura M, Takeuchi H et al. Experimental and clinical studies on calcium lithiasis. Prevention of recurrent calcium stones with thiazides and allopurinol. Hinyo K. 1986; 32: 1247-1257

313.- Pettersson B. Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteric stone-studies on indications methods and results. Scand J Urol Nephrol (Suppl.) 1989; 120: 1-80.

314.- Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal

calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. J Endourol. 2002; 16:149-152.

315.- Elomaa I, Ala-Opas M, Porkka L. Five years of experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis. J Urol. 1984; 132: 656-661

316.- Parks JH, Coe FL. Thiazide does not affect urine oxalate excretion. J Urol. 2003; 170(2 Pt 1): 393-396.

317.- Laerum E. Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. Scand J Urol Nephrol. 1984; 18: 143-149

318.- Yendt ER, Guay GF, García DA. The use of thiazides in the prevention on renal calculi. Can Med Assoc 1970; 102: 614-620.

319.- Ceylan K, Topal C, Erkoc R et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. Ann Pharmacother. 2005; 39: 1034-1038.

320.- Nicar MJ, Peterson M, Pak CYC. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol 1987; 137: 430-433.

321.- Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypercalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol. 1987; 137: 1104-1109

322.- Fernández A, Arrabal M, García MJ et al. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. Actas Urol Esp. 2006; 30: 305-309

323.- Rudman D, Kutner MH, Redd SC. 2nd et al. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis.J Clin End Metab 1982; 55: 1052-1057

324.- Abdulhadi MH, Hall PM, Streem SB. Can citrate therapy prevent nephrolithiasis?. Urology. 1993; 41: 221-224

325.- Arrabal M, Fernandez A, Arabal Polo MA et al. Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides. Urology. 2006; 68: 956-959

326- Mortensen JT, Schultz A, Ostergaard AH. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. Int Urol Nephrol. 1986; 18: 265-269.

327.- Borghi L, Meschi T, Guerra A et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. Cardiovasc Pharmacol. 1993; 22 Suppl 6: S78-86.

328.- Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashimu T et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol. 1992; 69: 571-576.

329.- Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randimized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol, 1999; 13: 679-685

330.-Suarez Fernandez C, Ruilope Urioste LM. Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis. An Med Interna. 1996; 13: 401-6

331.- Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X et al. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. Joint Bone Spine. 2004; 71: 51-5

332.- Jackson RD, LaCroix AZ. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006; 354: 669-683.

333.- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. La medicina basada en la evidencia y los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Papel del calcio y la vitamina D. Rev Clin Esp. 2009; 209: 25-36.

334.- Schoofs M, van der Klift M, Hofman A et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. Ann Intern Med. 2003; 139:476-482

335.- Bushinsky DA, Willet T, Asplin JR et al. Chorthalidone improves vertebral bone quality in genetic hypercalciuric stone-formings rats. J Bone Miner Res. 2011. 26: 1904-1912.

336.- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. JAMA. 1997; 277: 1159-1164

337.- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996; 348: 1535-1541

338.- Rizzoli R, Roux C, Grespan S et al. Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone. 2001; 28(supl 1): S94

339.- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000; 11: 83-91

340.- Fleisch H Diphosphonates: history and mechanisms of action. Metab Bone Dis Relat Res. 1981; 3: 279-287

341.- Meythaler JM, Tuel SM, Cross LL. Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate. Arch Phys Med Rehabil. 1993; 74: 316-319

342.- Senzaki H, Yasui T, Okada A et al. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. Urol Res. 2004; 32: 223-228

343- Gupta M, Tuncay OL, Valderrama E et al. Inhibition of calcium oxalate urolithiasis in a rat model of lithogenesis using bisphosphonates. J Endourol. 1997; 11: 1-4

344.- Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J et al. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. Kidney Int. 1999; 55: 234-243

345.- Weisinger JR, Alonzo E, Machado C et al. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate. Medicina (B Aires). 1997; 57 Suppl 1: 45-48

346.- Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML et al. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. J Bone Miner Res. 1995; 10: 655-662

347- Sikder MN, Itoh M, Iwatsuki N et al. Inhibitory effect of a novel bisphosphonate, TRK-530, on dental calculus formation in rats. J Periodontol. 2004; 75: 537-545

348.- Van Dyck M, Proesmans W, Van Hollebeke E et al. Idiopathic infantile arterial calcification with cardiac, renal and central nervous system involvement Eur J Pediatr. 1989; 148: 374-377

349.- McCredie DA, Powell HR, Rotenberg E. Diphosphonate therapy in nephrocalcinosis. Br J Urol. 1976; 48: 93-100

350.- Bone HG 3rd, Zerwekh JE, Britton F et al. Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. J Urol. 1979; 121: 568-571

351.- Vaidyanathan S, Watson ID, Jonsson O et al. Recurrent vesical calculi, hypercalciuria, and biochemical evidence of increased bone resorption in an adult male with paraplegia due to spinal cord injury: is there a role for intermittent oral disodium etidronate therapy for prevention of calcium phosphate bladder stones. Spinal Cord. 2005; 43: 269-277

352.- Heilberg IP, Martini LA, Teixeira SH et al. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. Nephron. 1998; 79: 430-437

353.- Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. BJU International. 2001; 88: 158-168.

354.- Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. Nutrition Journal. 2006; 2: 23-29.

355.- Damasio PCG, Amaro CRP, Berto SJP et al. Urinary lithiasis and idiopathic hypercalciuria: The importance of dietary intake evaluation. International Braz J Urol. 2010; 36: 557-562.

356.- Pak CYC, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. J Urol. 2002; 168: 31-34.

357.- Arrabal-Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A et al. The treatment of renal lithiasis with biphosphonates. Arch Esp Urol. 2007; 60: 745-754.

358.- Recker RR, Armas L. The effect of antiresorptives on bone quality. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 2207-2214.

359.- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1555-1565.

360.- Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bifosfonatos. Reumatol Clin. 2011; 7: 189-197.

361.- Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effects, lessons from large database. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 404-409.

362.- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. 2007; 29: 1548-1558.

363.- Rejnmark L, Mosekilde L. New and emerging antiresorptive treatments in osteoporosis. Curr Drug Saf. 2011; 6: 75-88.

364.- Yasui T, Itoh Y, Okada A et al. Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. Urol Int. 2009; 83: 226-229.

365.- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 2215-2220.

366.- Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Bone. 1999; 24: 237-244.

367.- Giusti A, Barone A, Pioli G et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1472-1474.

368.- Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 1893-1903