



TESIS DOCTORAL

**Efecto de los aminobifosfonatos y tiacidas en pacientes
con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica
recidivante**

Samuel González Torres

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía y sus Especialidades

Granada

2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Samuel González Torres
ISBN: 978-84-9163-606-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48572>

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, D. SAMUEL GONZÁLEZ TORRES bajo el título “*Efecto de los aminobifosfonatos y tiacidas en pacientes con litiasis renal cálcica y pérdida de masa ósea*”

”Ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 15 de Octubre de 2015

Fdo. Miguel Arrabal Martín

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DON MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO, 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, D. SAMUEL GONZÁLEZ TORRES bajo el título “*Efecto de los aminobifosfonatos y tiacidas en pacientes con litiasis renal cálcica y pérdida de masa ósea*”

” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 15 de Octubre de 2015

Fdo. Miguel Ángel Arrabal Polo

A mis padres, Francisco y Nieves

“Me enseñaron que el camino del progreso no es ni rápido ni fácil”

Marie Curie (1867-1934)

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo: A mi padrino **Miguel Arrabal** por enseñarme a buscar respuestas, a investigar y realizar un trabajo diario y constante, 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, sin todo eso esta tesis no hubiese salido adelante.

Al **Doctor Arrabal Polo** por su colaboración y disposición en todo momento, por su ayuda constante, por su estímulo diario y por su puesto su gran valor científico y profesional inigualable.

A mis compañeros residentes con los que he compartido horas de trabajo (Miguel Ángel siendo hoy Director de esta Tesis, Sergio con quien me une una amistad duradera y de nuevo somos compañeros de trabajo, Enrique, Pilar, Nelson), compañeros adjuntos (José Luis Miján, José Luis Martínez, Javier Tinaut, Manolo Cámara), al Profesor Armando Zuluaga por tantos años de enseñanza desde la facultad, y en especial a Félix Abad y Javier Sánchez Tamayo por su amistad y motivación, enfermeras y auxiliares del Servicio de Urología del Hospital Universitario San Cecilio.

Agradecimientos especiales al Dr. Cózar y Dr. Vicente, por demostrarme que con trabajo y esfuerzo diario la recompensa vale la pena.

A mis grandes amigos y compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico, por tantos años de compañerismo y amistad, en especial a Alejandro Pérez Alonso, Máximo Corominas y José Rubio López.

A mis compañeros actuales de trabajo del Hospital de Poniente, José Ignacio Abad, José Piedra, Pepe Gómez, Salvador Vázquez y en especial a Sergio Merino, compañero de nuevo en esta que he comenzado.

A mis padres Francisco y Nieves por haber permitido con su esfuerzo y sacrificio completar mi formación y ser el hombre que soy hoy.

A mis abuelos, Evaristo y Trinidad, mis segundos padres, de quien ni el tiempo puede borrar sus recuerdos.

A mi otra mitad a mi hermana, y a mi sobrina Martina, dos motivos constantes para celebrar la vida y nuestros logros.

A mi mayor apoyo, mi amiga, a ti que lo eres todo para mí, a mi señora Ángela Argote.

A mi amigo Felipe Herrera y Daira Berlanga, por tantos años de amistad y amor. Me gustaría agradecer y dedicar este trabajo lo que nos une, a mi familia.

RESUMEN

INTRODUCCION

La litiasis renal ha sido y es un problema mayor de salud, que genera importante morbilidad y afortunadamente, hoy en día, menos mortalidad que en el pasado.

El 60% de los pacientes con litiasis renal cálcica presenta hipercalciuria y en el 55% de los pacientes con hipercalciuria se detecta osteopenia/osteoporosis.

La relación entre osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica es reconocida en diferentes estudios. Se ha observado relación entre pérdida de densidad mineral ósea, hipercalciuria, hipocitraturia y litiasis renal, más significativa en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante.

El ánimo de esta tesis es el estudio de los parámetros metabólicos y óseos en pacientes con litiasis renal cálcica y poder evaluar en el tiempo las respuestas de estos parámetros con la introducción de bifosfonatos y tiacidas, haciendo especial énfasis durante el tratamiento en la recurrencia, parámetros de densitometría y valores séricos y urinarios de remodelado óseo.

El objetivo de este trabajo, es estudiar el efecto clínico y bioquímico del Alendronato Sódico en el control de la pérdida de masa ósea y factores de riesgo litogénico renal, en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante, frente al efecto obtenido con Hidroclorotiacida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional prospectivo no aleatorizado, en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante e hipercalciuria, distribuidos en tres grupos (Grupos A, B y C), para analizar el efecto de los aminobifosfonatos (Alendronato Sódico) y tiacidas (Hidroclorotiacida) sobre la densidad mineral ósea, factores litogénicos urinarios y prevención del crecimiento o recidiva litiasica. Además se investigará la utilidad de los marcadores de formación/resorción ósea (Osteocalcina y Beta-Crosslaps) en el diagnóstico precoz de

osteopenia/osteoporosis y monitorización del tratamiento en pacientes con litiasis renal cálcica. En los tres grupos se realiza intervención, administrando Alendronato Sódico, Hidroclorotiacida y Alendronato sódico, Hidroclorotiacida, (según la práctica clínica), durante 24 meses y se analizará la densidad ósea y actividad litogénica renal, antes/después de la intervención terapéutica.

RESULTADOS

En casi el 80% de los casos de pacientes litiásicos hay una alteración metabólica, siendo la hipercalcemia la más frecuente. En estos pacientes con litiasis renal cálcica e hipercalcemia, las tiacidas han demostrado descenso de los niveles de calcio y de las recurrencias litiásicas.

En pacientes con litiasis renal cálcica recurrente se aprecia una disminución de la densidad mineral ósea, observando que la combinación de bisfosfonatos y tiacidas genera un mayor aumento en las cifras de densitometría y descenso de la calcemia que cuando se administran por separado, generándose una acción sinérgica de estos dos fármacos siendo dianas para el tratamiento de la enfermedad ósea y litiasis renal cálcica.

DISCUSIÓN

En base a la experiencia previa de nuestro grupo en el tratamiento de pacientes con litiasis cálcica y osteopenia/osteoporosis con bifosfonatos asociados o no a tiacidas, se plantea en este trabajo el objetivo de analizar los efectos sobre la calcemia, marcadores óseos y densidad mineral ósea del tratamiento con alendronato, hidroclorotiazida y alendronato + hidroclorotiazida en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante de forma prospectiva tras un periodo de seguimiento de dos años.

En nuestro estudio, los pacientes del grupo tratados con hidroclorotiazida (50 mg/día), no sólo presentan una disminución de la calcemia en 24 h y del cociente calcio/creatinina y calcio/citrato, sino que además tienen una mejoría en la densitometría, es decir, no sólo frenan la pérdida de densidad mineral ósea, sino que

aumentan la mineralización ósea. A largo plazo, como demuestran algunos estudios ²⁴⁰ son capaces incluso de reducir el riesgo de fractura ósea por osteoporosis.

En ocasiones, el uso en solitario de tiacidas no es suficiente, porque se ha demostrado que un porcentaje elevado de pacientes con litiasis renal cálcica recidivante presenta osteopenia/osteoporosis, que podrían beneficiarse del tratamiento con un fármaco antiresortivo. Además de los efectos antiresortivos sobre el hueso y la consiguiente mejoría de la densidad mineral ósea, los bifosfonatos pueden reducir el riesgo de formación de litiasis cálcica y prevenir la hipercalciuria. Estos hechos se ponen de manifiesto en los pacientes del grupo tratado únicamente con alendronato, en los que además de una mejoría en la densidad mineral ósea y descenso en marcador de resorción ósea se produce una disminución discreta de la calciuria y cociente calcio/citrato. Parece por tanto, que en el tratamiento de la litiasis cálcica asociada con pérdida de densidad mineral ósea se abre un nuevo horizonte en el que los bifosfonatos tienen cabida no sólo en la mejoría de la densidad mineral ósea sino también en el descenso de la calciuria.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección en pacientes con litiasis renal e hipercalciuria son las tiacidas, presentando una disminución de la calciuria en 24 h y del cociente calcio/creatinina y calcio/citrato, y además tienen una mejoría en la densitometría, es decir, no sólo frenan la pérdida de densidad mineral ósea, sino que aumentan la mineralización ósea.

El tratamiento combinado de alendronato + hidroclorotiazida parece ser el más útil en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante y pérdida de densidad mineral ósea, puesto que tiene efectos beneficiosos y sinérgicos sobre ambas patologías, disminuyendo la calciuria y frenando la resorción ósea.

Madrid, 3 de noviembre de 2015

Estimados Sres:

La Revista ARCHIVOS ESPAÑÓLES DE UROLOGIA fundada en 1944 por el Dr. D. E. Pérez Castro, Dr. D. A. Puigvert Gorro y Dr. D. L. Cifuentes Delatte de gran difusión Internacional en Europa, SudAmérica y NorteAmérica así como en numerosos centros de prestigio y que regularmente es incluida en: Index Medicus in Medicine Data BaseII, Medline, Indice Médico Español, IBECS, Redalyc, **Factor Impacto 2015: 0.309, Ranking Urología-Nefrología 73/76**

Certifica que el trabajo:

"TRATAMIENTO CON HIDROCLOROTIACIDA Y ALENDRONATO EN PACIENTES CON LITIASIS. EVOLUCIÓN DE LA CALCIURIA Y METABOLISMO ÓSEO EN EL TRATAMIENTO MÉDICO"

ha sido aceptado para publicar en dicha Revista, con la siguiente relación de autores:

Miguel Arrabal-Martín, Samuel González-Torres, María del Carmen Cano-García, Antonio Poyatos-Andújar, Félix Abad-Menor, Miguel Ángel Arrabal-Polo.

Instituto IBS Granada. España.

Sin otro particular, se despide atentamente.

Archivos Españoles de Urología

Asistente Editorial Silvia Cruz

El doctorando, Samuel González Torres y directores de la tesis, Miguel Ángel Arrabal Polo y Miguel Arrabal Martín, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 28 Octubre 2015

Directores de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

ÍNDICE

0. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	22
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 LITIASIS URINARIA	24
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	24
1.1.1.1 FACTORES INTRÍNSECOS	24
1.1.1.2 FACTORES EXTRÍNSECOS	27
1.1.2 ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA	31
1.1.2.1 Génesis de los diferentes cálculos	33
1.1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	46
1.1.3.1 Análisis de orina	46
1.1.3.2 Estudio metabólico	47
1.1.3.3 Evaluación ampliada. Estudio Metabólico Mineral	48
1.1.4 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA LITIASIS	51
1.1.4.1 Medidas generales de prevención	51
1.1.4.2 Medidas específicas de prevención	54

1.2 CONCEPTOS SOBRE EL HUESO	57
1.2.1 BIOLOGÍA ÓSEA	57
1.2.2 FISIOLOGÍA ÓSEA	59
1.2.3 CONCEPTO DE PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA (OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS)	65
1.2.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	66
1.2.5 FACTORES DE RIESGO DE PADECER PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FRACTURA OSTEOPORÓTICA. ESCALAS DE RIESGO	68
1.2.6 ETIOPATOGENIA Y CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	73
1.2.7 DIAGNÓSTICO DE OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	78
1.2.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	89
<i>1.3 BIFOSFONATOS</i>	93
<i>1.4 TIACIDAS</i>	97
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1. HIPÓTESIS	101
2.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	102

2.3. OBJETIVOS	103
2.3.1 OBJETIVO PRIMARIO	103
2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	103
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	104
3.2. SUJETOS Y ZONA DE ESTUDIO	104
3.3. TÉCNICAS A UTILIZAR	105
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	106
3.5. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS	107
3.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	109
3.7. APLICACIÓN PRÁCTICA	110
3.8. PROBLEMAS ÉTICOS	110
4. PLAN DE TRABAJO	111
5. RESULTADOS	112
6. DISCUSIÓN	132
7. CONCLUSIONES	137
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

0. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Como motivo de mi futura tesis doctoral he elegido un tema conocido desde antaño y tan complejo en la actualidad como lo es la Litiasis Renal, gracias a la ampliación del conocimiento acerca de su etiología y sus diversos tratamientos.

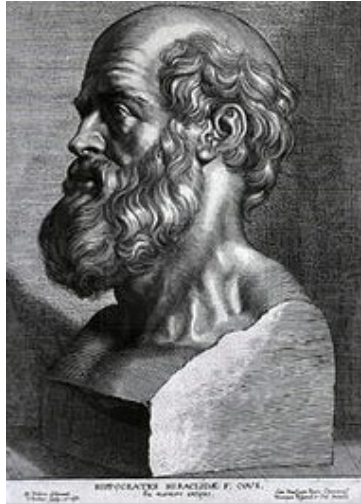
Celso en el 50 d.c. en su obra “De Medicina” describe “el mal de la piedra” y la técnica de litotomía en jóvenes de 9-14 años (Libro VII de “De Medicina”).

La antropología indica que los cálculos (piedras) urinarios existieron desde hace 7,000 años y tal vez más. Riches en 1968 menciona un cálculo en la pelvis de un esqueleto egipcio.

La “especialidad” de la cirugía urológica fue incluso reconocida por Hipócrates, quien en su famoso juramento médico afirmó: “No practicaré incisiones, ni siquiera en el caso de cálculos, sino que dejaré esos procedimientos para los especialistas”.

El reconocimiento de diversas clases de cálculos urinarios trajo consigo diferentes tipos de tratamiento médico la mayoría de ellos infructuosos. Sin embargo, durante la última década numerosos e importantes progresos han aumentado considerablemente nuestros conocimientos acerca de las causas de la litiasis y su tratamiento.

Los pacientes que desarrollan uno de los cinco tipos de cálculos urinarios cuentan con una posibilidad de más del 50% de curación ó control de la enfermedad mediante tratamiento médico solamente.



“Let food be thy medicine
and medicine be thy food”
– Hippocrates

PALEO SPIRIT CO M

En la actualidad, en Europa y América ha habido un aumento de la incidencia de cálculos renales y ureterales y disminuido la incidencia de litiasis vesicales en relación principalmente de progresos en dietética y nutrición, siendo obligado un estudio de las causas externas modificables que puedan ser usadas en la prevención y tratamiento de esta recidivante enfermedad y de etiología tan diversa.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LITIASIS URINARIA

La litiasis (del griego *lithos*: piedra) urinaria, es una condición consistente en la formación de cálculos debido a diferentes condicionantes, que causan alteraciones en cualquier segmento de la vía urinaria, desde las papilas renales hasta la uretra distal.

Ha sido y es un problema mayor de salud, que genera importante morbilidad y afortunadamente, hoy en día, menos mortalidad que en el pasado. Actualmente la pérdida de unidades renales ha disminuido debido al mejor conocimiento de la fisiopatología, a las mejoras en el estado de salud general en los países desarrollados y a la aplicación de técnicas menos invasivas y traumáticas para su tratamiento. Sin embargo, hoy el gran problema consiste, no tanto en el tratamiento, como en el intento de prevención de dicha entidad, así como el descubrimiento de factores de riesgo que nos permitan definir los pacientes más susceptibles de desarrollar esta entidad y así prevenirla.

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1.1 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 renal¹. Además encontraron que los cálculos renales se formaban más frecuentemente en hombres cuando tenían historia familiar de litiasis que cuando no la tenían¹.

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 pacientes².

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 hipercalcémica 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 cloro³.

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^{4, 5}, 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^{6, 7}.

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 implicados⁸.

Esta observación, unida al hecho de que el aumento de los niveles séricos de testosterona conduce a la producción de oxalato por el hígado⁹, 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 oxalato¹⁰.

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 disminuyen¹¹.

Sin embargo, *Van Aswegen y cols*¹², hallaron que la concentración urinaria de testosterona en pacientes formadores de cálculos fue más baja que en los controles. *Welshman*¹³, demuestra un incremento de las concentraciones de citrato urinario en mujeres, lo que les 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 litiasis¹⁴.

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 estrógenos⁸. 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 estrógenos¹⁵.

1.1.1.2 FACTORES EXTRÍNSECOS

Geografía

Se ha 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 étnicas⁸. 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 aborígenes¹⁰. 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 totales¹⁶.

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*¹⁷, presentaron un punto de vista alternativo, sugiriendo que la exposición a la luz solar causa un aumento de la producción de 1,25-dihidroxitamina D y un incremento en la excreción de calcio urinario.

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 calculogénesis⁸.

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%^{18, 19}, además de provocar una pérdida de la densidad mineral ósea y aumentar la excreción de oxalato lo que produce un balance negativo de calcio²⁰. 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%²¹.

La recomendación actual es que los pacientes con litiasis cálcica recidivante sigan una dieta moderada en calcio (800-1000mg/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 dieta²².

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^{23, 24}.

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 calcio²⁵. Estas dietas condicionan un aumento de la calciuria, la oxaluria y la uricosuria, así como un descenso del pH, del citrato urinario con el que se potencia la calcinogénesis. Se aconseja a todos los pacientes con litiasis un consumo inferior a 150g/día de proteínas animales⁸.

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^{26, 27} 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 estándar²⁴.

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 litiásica²⁸, 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 prevención²⁹.

Profesión

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 físicos³.

1.1.2 ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

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 renales⁸.

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)⁸. Un ejemplo es, 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

sobresaturación del oxalato cálcico. Debido a los inhibidores y otras moléculas, la precipitación del oxalato cálcico en orina ocurre solo cuando su sobresaturación es 7 a 11 veces su solubilidad²⁴.

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 minuto³⁰.

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 cálcico³¹. La proteína de Tamm-Horsfall, la proteína más abundante de la orina, inhibe la agregación³², mientras que la uropontina (proteína rica en ácido aspártico) inhibe el crecimiento de cristales³³. La bicunina³⁴, también se señala como un eficiente inhibidor de la nucleación y agregación de los cristales²⁴.

Otro tipo de sustancias actúan como promotoras de la formación de cristales: Los glucosaminoglicanos promueven la nucleación pero inhiben la agregación y el crecimiento³⁵. La proteína de Tamm-Horsfall, puede actuar como inhibidor o como promotor de agregación, dependiendo de su peso molecular y su estado de autoagregación³⁶.

1.1.2.1 Génesis de los diferentes cálculos

Factores de riesgo metabólico en la litiasis cálcica

HIPERCALCIURIA

La litiasis renal cálcica está presente hasta en el 70-75% de los pacientes diagnosticados de litiasis renal³⁷, 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^{37, 38}. En adultos, la hipercalciuria suele ser la alteración metabólica que con más frecuencia se observa tras estudio de orina de 24 horas³⁹⁻⁴⁰, aunque la hipocitraturia también es una alteración metabólica frecuente sobre todo en los niños⁴⁰.

Se considera hipercalciuria cuando la eliminación urinaria de calcio es superior a 250mg/24h, o más exactamente, cuando es superior a 4mg/Kg de peso/día.

El exceso de calcio urinario puede deberse a distintos mecanismos; absorptivo, renal y resorptivo.

- a. *Hipercalciuria absorptiva*: 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 de 24 horas 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 Park 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 absorptiva, 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 patognomónicos 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**⁴¹.

- **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 hiper calciuria.

b. Hiper calciuria 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 pérdida 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 de 24 horas elevado (> 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^{8, 41}

b. *Hiper calciuria resortiva*: se debe a un aumento de la resorción ósea de calcio. En este tipo de hiper calciuria se incluye una serie de enfermedades causales, muchas de las cuales cursan con hipercalcemia, aunque la 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 (hiper calciuria).

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^{8, 41}.

Hiper calciuria Idiopática: existe un grupo de pacientes con hiper calciuria 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 hiper calciurias absorptivas y renales, pero es difícil diferenciarlas de unas y otras. Se observa un

cociente Calcio/Creatinina > 0.11 como en la hipercalcemia renal, sin embargo la PTH es normal como en la absorptiva^{8, 41}.

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

Tabla I. Criterios diagnósticos de las hipercalcemias

Hipercalcemia	Calcio	Fósforo	PTH	Vit. D	Calcio dieta Hipocal.	Calcio sobrecarga	Ca/Cr Dieta Hipoc.
<i>Absorptiva</i>							
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/diminuido; N/A: normal/ascendido; A: ascendido

HIPEROXALURIA^{8, 24}

El aumento de la eliminación de oxalato en orina es uno de los factores de riesgo más importantes en la litogénesis cálcica. 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 44mg/día.

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 60 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 hígado⁷⁶. Esta enzima cataliza la transaminación del glioxilato a glicina y su deficiencia conduce a que el glioxilato sea oxidado y transformado en oxalato⁴².

- **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 glicerato⁴³.

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 **60 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 oxalato⁴⁴.

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 leve*: es la forma más frecuente de hiperoxaluria en pacientes con litiasis. Varios estudios sugieren que es un factor al menos tan importante como la hiper calciuria en los cálculos de oxalato de calcio. Engloba una serie de factores causales que tienen en común el presentar una oxaluria moderada, **45-60 mg/día**. Las causas son: aumento en el consumo de oxalato o de sus precursores proteicos en la

dieta, incremento de la absorción intestinal de oxalato, formas leves de hiperoxaluria primaria del calcio en la dieta o aumento de su absorción intestinal, déficit de piridoxina y alteraciones del proceso renal del oxalato⁴⁵.

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 **800 mg/día** 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^{8, 24}.

HIPOCITRATURIA

Se considera hipocitraturia cuando la eliminación urinaria de citrato es inferior a 320 mg/día y su prevalencia varía entre el 15-63 % de pacientes con nefrolitiasis^{46, 47, 48}. Hay autores que defienden la hipocitraturia como el factor de riesgo más importante en la litiasis cálcica en niños⁵, por encima de la hiper calciuria o hiperoxaluria. Además, se

ha observado una relación negativa entre pacientes formadores de litiasis y citraturia y cociente calcio/citrato⁴⁹.

Una parte importante del conocimiento que se tiene sobre la litiasis cálcica hipocitrátúrica 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 cálcico⁵⁰.

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^{8, 24}. Las causas de nefrolitiasis cálcica hipocitrátúrica 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 urinario²⁴.

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 túbulo renal de citrato⁵¹.

CAMBIOS EN EL pH

Los valores de pH extremos afectan mucho al grado de saturación de oxalato y fosfato 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 cálcico⁵².

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 urealíticos⁸.

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 mamíferos⁵³. 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. Los factores críticos para la formación de

un cálculo de ácido úrico son: una orina con pH ácido $<5,5$ y mantenido una excreción de dicha sustancia elevada >800 mg/día un volumen urinario bajo.

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)^{8, 24}.

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 infecciosos y representan del 2 al 20% de todos los cálculos^{54, 55}.

Para que cristalice la estruvita deben existir dos condiciones: $\text{pH} \geq 7,2$ y amoníaco en la orina⁵⁶. La infección de la orina con bacterias productoras de ureasa, responsable de la hidrólisis de la urea que produce un ácido, ácido carbónico y una base, amoníaco. 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 mucosa⁵⁷.

Las bacterias más comúnmente implicadas son: Gramnegativos: varias especies de *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella*. Grampositivos: Varias especies de *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Flavobacterium*, *Micrococcus*. Micoplasma y Levaduras²⁴.

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

LITIASIS DE CISTINA

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.

La solubilidad de la cistina depende del pH, siendo más soluble con $\text{pH} > 7,5$ 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^{8, 24}.

1.1.3 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 tratamiento⁷. 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 óseo⁵⁸. 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.

1.1.3.1 Análisis de orina

Un pH en rango ácido es frecuente en pacientes con litiasis de **ácido úrico, cistina y oxalato**; 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 de cistina u otra composición debe ser considerado siempre un hallazgo patológico.

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 hidroxapatita pensaremos en la existencia de un hiperparatiroidismo primario o una acidosis tubular distal⁸.

1.1.1.2. Estudio metabólico⁸

Un 75% 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 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 debería limitarse cuando la litiasis se manifiesta de forma recurrente grave (litiasis múltiple de comienzo, existencia de enfermedad sistémica litogénica, litiasis residual tras 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, ESWL, URN, 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 del cálculo o de la desaparición de la obstrucción y de la infección urinaria, sin que coincida nunca con las fases del dolor agudo.

1.1.1.3. Evaluación ampliada. Estudio metabólico-mineral⁸

La metodología de estudio propuesta por Park 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 solamente en una o dos sesiones.

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.*Primera evaluación*

1. Entrega de orina de 24 horas: Uno de los frascos de la recogida deberá contener ácido clorhídrico. 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.
 - Sangre: determinación de *creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, ácido úrico y carbónico total.*
 - Orina: determinación de *pH, densidad, acidez titulable, amonio, test cistina, sedimento y estudio microbiológico.*
 - Frasco de orina acidificada: determinación de *calcio, fósforo, oxalato, magnesio y citrato.*
 - Frasco de orina sin acidificar: determinación de *creatinina, sodio, potasio, cloro y ácido úrico.*
 - 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 calcio y creatinina.

Posteriormente con todos los datos obtenidos se procede al cálculo de una serie de indicadores y cocientes.

b. Pruebas específicas:

- Para confirmar el diagnóstico de *hipercalcemia absorptiva tipo I de Park*; 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 *hipercalcemia absorptiva tipo II de Park*; 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 D₃*, confirmando, en caso de positividad de dichos valores, con pruebas de imagen.
- Para diferenciar la *hipercalcemia renal del hiperparatiroidismo primario*, se calcula el *Test de las tiazidas*.
- Para diferenciar la *hipercalcemia renal de la hipercalcemia absorptiva*, se calcula el *Test del Fosfato de Celulosa*.

- 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* nos servirá para establecer el diagnóstico de *acidosis tubular distal*.

1.1.4 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA LITIASIS

1.1.4.1 Medidas generales de prevención

a. 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. En lo que respecta al tipo de agua, parece que no tiene un efecto importante sobre la litiasis²⁴.

b. 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.

c. Restricción de sal

En pacientes con litiasis cálcica se debe restringir la ingesta de sal a 2-3 gr/día. 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.

d. Restricción de proteínas animales

Estas proteínas promueven un aumento de la calciuria, de la uricosuria, y la oxaluria, disminuyendo la citraturia. El consumo de carne no debe exceder de 50gr/día^{59, 60}.

e. 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 hipocitraturia⁵⁹.

f. 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^{61, 62}.

g. Restricción de calcio

Solo se debe restringir el calcio cuando exista una hipercalcemia por encima de 250mg/día asociada a una dieta de alto contenido cálcico. Cuando la hipercalcemia 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 mineral⁶³.

h. 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 pomelo y naranja son muy apropiados para tratar la hipocitraturia⁶⁴. Sin embargo habrá que vigilar en estos casos los oxalatos, muy elevados en estos productos y que pueden producir hiperoxaluria⁶⁵. Hay estudios que muestran que el zumo de arándanos disminuye la excreción de oxalato y fosfato e incrementa la de citrato⁶⁶.

i. 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 citrato⁶⁷.

1.1.4.2. Medidas específicas de prevención

En este apartado solo nos ocuparemos de las litiasis oxalocálcicas.

El primer paso para prevenir la litiasis debe consistir en corregir anomalías 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 Mannheim*, Alemania en 1996^{68, 69, 70}.

- ***Tiacidas y similares:*** 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^{71, 72}.
- ***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 casos⁷³.

- **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)²-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, náuseas 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 absorptiva pero carece de una sólida evidencia científica²⁴.

- **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.
- **Alopurinol:** Se empezó a utilizar tras la demostración de la relación entre la hiperuricosuria y la formación de litiasis de oxalato cálcico⁷⁴.
- **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.

1.2 CONCEPTOS SOBRE EL HUESO

1.2.1 BIOLOGÍA ÓSEA⁷⁵

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. 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 con 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 como 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 moléculas de membrana que poseen reaccionan con el receptor RANK y ponen en funcionamiento el ciclo de remodelación ósea.

- 1.2.2 FISIOLÓGÍA ÓSEA⁷⁶

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. 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 hueso⁷⁷, 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 rigidez⁷⁸. 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 diámetro⁷⁹.
- 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 perjudiciales⁸⁰. 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^{81, 82}.

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 hormona paratiroidea (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 inhibitor 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), 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 óseo⁸³. 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 OPG u osteoprotegerina es un receptor que se encuentra en los osteoblastos y que también tiene como ligando al RANKL, impidiendo la unión de éste al receptor RANK⁸⁴. 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 reabsorción ósea. Por su parte, el aumento del RANKL provoca un aumento en la reabsorción 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 otros⁷⁹⁻⁸⁴.

1.2.3 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”^{85, 86}. Se produce una pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con alteraciones del remodelado óseo y de la geometría ósea⁸⁷. 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 fracturas⁸⁸. La osteoporosis/osteopenia 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 conocidas⁸⁹. 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 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 osteoporóticas⁹⁰, que son principalmente las localizadas en extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero y extremidad distal del radio⁹¹.

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 agudo⁹². 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 osteoporosis⁹³.

1.2.4 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 mujeres⁹⁴. La definición llevada a cabo de osteoporosis por parte de la OMS no permite realizar adecuados estudios epidemiológicos⁹⁰, 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%⁹⁵. 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 localización⁹⁶.

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*⁹⁷ 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 método⁹⁸ 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 años⁹⁵. 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%⁹⁹. En general, la prevalencia de osteoporosis suele ser mayor a nivel de la columna que a nivel del fémur¹⁰⁰. 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 diagnosticarse¹⁰¹. 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 cadera¹⁰².

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 número globales a lo largo de los años por el mayor envejecimiento de la población¹⁰³

1.2.5 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.¹⁰⁴ Factores de riesgo de presentar una baja densidad mineral ósea o pérdida acelerada de densidad mineral ósea son semejantes a los de fractura osteoporótica¹⁰⁵. 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 tabaco¹⁰⁶. 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, anticomociales y benzodiazepinas, sedentarismo, reducción de la propiocepción y frecuencia cardíaca en reposo mayor de 80 lpm¹⁰⁷. Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de osteoporosis y de fractura son^{78, 80}:

- 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 hombres¹⁰⁸.
- 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 osteoporosis 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, B₆ y B₁₂, 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 (Hiper cortisolismo endógeno o exógeno, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus tipo I).

Se han ido desarrollando distintas herramientas para valorar el riesgo de osteopenia o de fractura con media 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%¹⁰⁹. La escala SCORE valora además de los anteriores factores, otros 3 más, y presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32%¹¹⁰. 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%¹¹¹. Además de éstas, existen otras muchas escales para valorar el riesgo con media-alta sensibilidad y baja especificidad como ORAI, OST u OSIRIS¹¹².

1.2.6 ETIOPATOGENIA Y CLÍNICA DE LA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS

1.2.6.1 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 microestructurales⁸⁷. El déficit de estrógenos es considerado en la actualidad como el mecanismo central de la osteoporosis postmenopáusica y puede ser prevenido con el uso de estrógenos como veremos más adelante¹¹³. 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 reciente¹¹⁴.

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 mujer¹¹⁵. 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 PTH¹¹⁶.

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 Melton¹¹⁷ 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 metabólicas¹¹⁵. 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 Histología¹¹⁸.

- 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:
 - o Osteoporosis idiopática juvenil: Acontece entre los 8 y 14 años, sin conocer bien la causa que lo produce aunque es autolimitante.

- o 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.
 - o 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 menopausia¹¹⁷. 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.
 - o 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 anterioridad⁹⁰.
 - 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 trabecular¹¹⁹. 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.

- 1.2.6.2 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 osteoarticulares¹¹⁵. 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 no⁹¹. Lo que distingue una fractura osteoporótica de una no osteoporótica es que la primera se produce ante un mínimo traumatismo¹²⁰. 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 organismo¹²¹.

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 lumbar¹²⁰. 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 articulares¹²². 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 posterior¹²³.

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 osteoporosis¹²⁴.

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 vertebral¹²⁵.

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 definitivo¹²⁶. Debe preguntarse al paciente acerca de antecedentes familiares de osteoporosis en hermanas y madre¹²⁷, deben recogerse datos sobre el estilo de vida de los pacientes.

1.2.7 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 1993⁸⁵, fue modificada en el año 2001⁸⁶. 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 óseos¹²⁸.

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 ósea¹²⁹. 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 ósea¹³⁰.

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 óseos¹³¹.

1.2.7.1 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 años¹³². 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 observador¹³³. 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 osteoporosis¹³⁴. Radiológicamente, en la osteoporosis, se han observan diferencias 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 osteoporóticas¹³⁵. Según el tipo de osteoporosis presente en el paciente, la afectación se produce en unos u otros huesos. En la osteoporosis tipo I la pérdida de masa ósea se localiza en hueso trabecular a nivel de esqueleto axial y muñeca. En la osteoporosis 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, la disminución de las trabéculas transversales y el resalte del marco vertebral¹³⁶. La fractura es el rasgo que distingue a la osteoporosis establecida con respecto a los demás grados de pérdida de densidad mineral ósea, siendo la radiología convencional la técnica diagnóstica de elección¹³⁷. 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 acuñaamiento vertebral de distinta clase o aplastamiento vertebral completo. Este tipo de fracturas, puede valorarse mejor con el índice de Genant, que mide la altura anterior, media y posterior del cuerpo vertebral¹³⁸. 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 osteoporótica¹³⁹.

1.2.7.2 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 fractura¹¹⁹. 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 predispuestos¹⁴⁰. 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 ¹⁴¹. 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 cadera¹⁴².

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 artefactos¹⁴³. 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 anterioridad⁹⁰. 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 organismo¹⁴⁴. 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 normal¹⁴⁵.

Las principales indicaciones para solicitar una densitometría ósea a un paciente son^{94, 146}:

- 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

1.2.7.3 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 a lo largo de una superficie ósea, expresada en m/s. La velocidad de transmisión es proporcional al módulo de elasticidad e 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 ultrasónica¹⁴⁷

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 precisión¹⁴⁸. 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 ésta¹⁴⁹.

1.2.7.4 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*¹⁵⁰.

1.2.7.5 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 hueso¹⁵¹.

1.2.7.6 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 protocógeno que son los que pasan a la sangre¹⁵². 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^{153, 154}.

- Marcadores de formación ósea¹⁵⁵
 - o 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.

- o 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 resorptiva. Sus niveles están aumentados en el crecimiento, hiperparatiroidismo primario y secundario, hipertiroidismo e insuficiencia renal.
 - o Propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I: El procolágeno tipo I es precursor 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 ósea¹⁵⁶
- o Fosfatasa ácida tartrato resistente: Enzima sintetizada y excretada por los osteoclastos durante la resorción ósea. No es específica y tienen gran inestabilidad.

- o 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.
- o 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.
- o Sialoproteína ósea: Es una fosfoproteína no colágena abundante en el hueso, que está producida por osteoblastos y algunos osteoclastos, pero con poca utilidad práctica.
- o Crosslinks de colágeno (piridinolina y deoxipiridinolina): 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 piridinolina está presente en hueso, cartílago y otros tejidos conectivos y la deoxipiridinolina 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 maligna¹⁵⁷.
- o 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 envejecimiento¹⁵⁸. 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 individuales¹⁵⁹. Debemos solicitar los marcadores de remodelado óseo en las siguientes situaciones¹⁶⁰:

- 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

1.2.8 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 aparezcan¹⁶¹. 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 hueso¹⁶². 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 hueso¹⁶³.

1.2.8.1 Calcio y Vitamina D

Las mujeres postmenopáusicas 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 cardiovascular¹⁶⁴. Se recomienda la ingestión diaria de al menos 800 UI de vitamina D¹⁶⁵. 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 funciones¹⁶⁶.

1.2.8.2 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 ósea¹⁶⁷. 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 menopausia¹⁶⁸.

1.2.8.3 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 cardiovascular¹⁶⁹.

1.2.8.4 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 osteoporosis¹⁷⁰.

1.2.8.5 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son un conjunto de fármacos que inhiben de forma selectiva la acción de los osteoclastos y son potentes fármacos antirresortivos¹⁷¹. 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 nitrógeno¹⁷². Existen varios tipos de fármacos que pertenecen a esta familia, el primero usado fue el etidronato, pero posteriormente se han desarrollado otros con distinta potencia y farmacología como ibandronato, risedronato, zoledronato, alendronato, tiludronato, pamidronato...¹⁷³. 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 etidronato¹⁷⁴. El risedronato es otro aminobifosfonato con efecto positivo sobre la densitometría de columna lumbar y fémur, al igual que el ibandronato y el zoledronato¹⁷⁵.

1.2.8.6 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 ósea¹⁷⁶.

1.2.8.7 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 fractura¹⁷⁷.

1.2.8.8 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 indicado¹⁷⁸.

1.2.8.9 Otros fármacos usados en la osteoporosis

El flúor ha demostrado que a dosis bajas y en liberación retardada puede prevenir las fracturas vertebrales¹⁷⁹. Las estatinas habían demostrado una mejoría en la densidad mineral ósea, sin embargo estudios recientes han demostrado que esto no es así¹⁸⁰. 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 vertebrales¹⁸¹.

1.3 BIFOSFONATOS

A pesar de que los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX, el conocimiento sobre sus características biológicas data desde la década de 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente anti-sedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio.

En el año de 1865, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución in Vitro. En colaboración con los Drs. Francis y Rusell, mostraron que los análogos de los pirofosfatos, bifosfonatos, denominados en la época como difosfonatos, interactuaban de forma similar al fosfato de calcio in Vitro, inhibiendo tanto la mineralización como la reabsorción ósea animal.

En 1969 fue publicado por primera vez sobre los bifosfonatos en el *Science and Nature*. Veinte años más tarde estos elementos fueron utilizados en las drogas para disfunciones óseas

Los bifosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea.¹⁸²

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 supervivencia 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 supervivencia del osteoclasto. Ambos grupos conllevan a la muerte celular programada del osteoclasto (apoptosis)

Los bifosfonatos han demostrado su eficacia aumentando la densidad mineral ósea, disminuyendo el riesgo de fractura, la calciuria y la calcemia.¹⁸³

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 osteoclastos¹⁸⁴

En cuanto a su distinta potencia a la hora de actuar, podemos ver sus diferencias en la siguiente tabla (Tabla 1)

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

Los bifosfonatos han demostrado su capacidad para prevenir la pérdida de masa ósea, (aumentan un 5% anual la BMD), disminuyendo la incidencia de fracturas, la calcemia y la calciuria. Se recomienda asociar suplementos de calcio oral para evitar la hipocalcemia y elevación de la PTH inducida por los bifosfonatos, si se produce hipercalcemia, sustituir el suplemento de calcio por una tiacida¹⁸⁵⁻¹⁸⁶

Además, los bifosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de cálculos dentales, calcificación tisular, arterial, cardíaca, renal, por lo que se han utilizado en el tratamiento de nefrocalcinosis y en la prevención de cálculos renales¹⁸⁵⁻

187

Bone HG 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)¹⁸⁸, 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 limitada¹⁸⁹. Hoy conocemos que los bifosfonatos deben indicarse en pacientes con osteopenia y litiasis renal hipercalcémica y que los modernos aminobifosfonatos no producen osteopenia¹⁸⁵⁻¹⁹⁰. Se ha demostrado que el alendronato sódico inhibe la formación de microlitos de fosfato cálcico en cultivos celulares¹⁹¹, y por su efecto hipocalcémico disminuye la sobresaturación urinaria en ratas hipercalcémicas y la formación de cristales de oxalato cálcico¹⁸⁵⁻¹⁹². En un estudio clínico, Weisinger JR y cols observan como pacientes con marcadores de resorción ósea elevados presentan hipercalcemia, el tratamiento con alendronato sódico normaliza los marcadores de resorción ósea y la calciuria, este efecto hipocalcémico no se observa en pacientes normocalcémicos¹⁹³, Ruml LA y cols en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con resorción ósea aumentada demuestran que el alendronato sódico disminuye la calciuria de forma muy significativa frente a los pacientes no tratados, y el índice de formación del oxalato cálcico y fosfato cálcico¹⁹⁴.

El tratamiento con alendronato sódico mejora la osteoporosis y reduce la precipitación del fosfato cálcico y puede ser monitorizado con determinación plasmática de Beta-Crosslaps¹⁹⁵⁻¹⁹⁶⁻¹⁹⁷, 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.

En cuanto a sus efectos colaterales, el descrito con mayor frecuencia es la intolerancia gastrointestinal para todos los bifosfonatos, incluyendo náuseas, dispepsia, esofagitis e incluso úlcera gastrointestinal¹⁸³.

Un efecto secundario potencialmente serio pero muy raro de la terapia del bifosfonatos es osteonecrosis de la mandíbula, que puede destruir el hueso de la boca. Osteonecrosis se relaciona con la infección dental y todos los pacientes que toman bifosfonatos necesitan ser vigilados de cerca para cualquier infección dental, que necesiten ser tratadas puntualmente.

1.4 TIACIDAS

Las tiazidas y los compuestos relacionados son diuréticos moderadamente potentes que inhiben la reabsorción de sodio en el primer tramo del túbulo contorneado distal. Actúan entre la primera y segunda hora después de su administración oral y, por lo común, sus efectos duran de 12 a 24 h; habitualmente se administran en las primeras horas de día, por lo que la diuresis no dificulta el sueño.

Los diuréticos tiazídicos además aumentan la excreción de sodio, cloruros y agua, inhibiendo el transporte iónico del sodio a través del epitelio tubular renal. El mecanismo principal responsable de la diuresis es la inhibición de la reabsorción del cloro en la porción distal del túbulo.

No se sabe con exactitud como el transporte del cloro es inhibido. Las tiazidas aumentan igualmente la excreción de potasio y de bicarbonato y reducen la eliminación de calcio y de ácido úrico.

La hipopotasemia e hipocloremia inducidas por las tiazidas pueden ocasionar una ligera alcalosis metabólica, aunque la eficacia diurética no es afectada por el equilibrio ácido-base del paciente.

-En cuanto a su clasificación:

De acción corta: clorotiazida, hidroclorotiazida

De acción intermedia: bendroflumetiazida,,indapamida

De acción prolongada: clortalidona (adm cada 2 o 3 días)

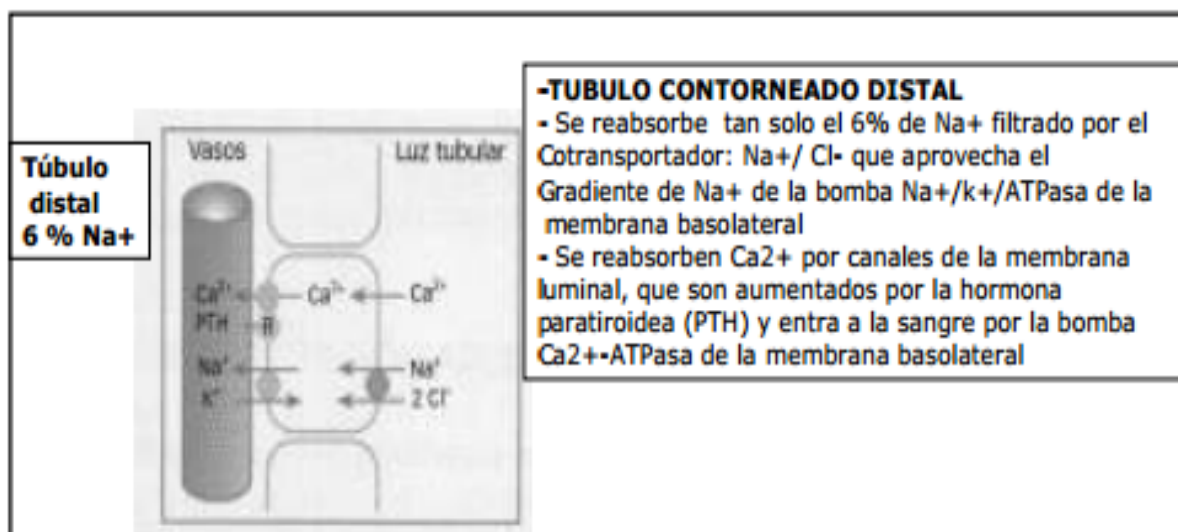


TABLA 2 Dosificación y duración de la acción de los diuréticos

Tipo	Dosis (mg/día)	Duración de la acción (h)
TIACIDAS		
Clorotiacida	125-500	6-12
Hidroclorotiacida	12,5-50	12-24
Clortalidona	12,5-50	24-48
Indapamida	1,25-5	24
Metolazona	0,5-10	24
Bendroflumetiácida	2,5-5	24

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 hipercalcúrica¹⁹⁸. 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 hipercalcemias asintomáticas, Fernández y cols. observan este efecto limitante en el 25% de los pacientes con recuperación posterior de la acción hipocalciúrica¹⁹⁹ (29) a partir de los 24 meses y

sin necesidad de “vacaciones terapéuticas”. Hoy se considera a las tiazidas como el tratamiento de elección de la hipercalciuria salvo en la relacionada con hiperparatiroidismo primario²⁰⁰⁻²⁰¹ .

En un estudio sobre “Papel de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante”, se observa como los pacientes que reciben tiazidas 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 hipercalciuria ($p=0.0008$). 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 tiazidas, especialmente si estos presentan hipercalciuria (chi-cuadrado experimental de 20.61, $p < 0.0001$)¹⁹⁹⁻²⁰² .

El efecto hipocalciúrico de las tiazidas 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 clínicos²⁰³ , Legroux-Gerot, I. y cols. demuestran que el efecto de las tiazidas a nivel óseo es similar al obtenido con la administración de calcio y vitamina D²⁰⁴ sin aumentar el riesgo de litiasis, ya que el tratamiento prolongado con vitamina D puede inducir nefrocalcinosis y litiasis²⁰⁵ . Es evidente que en pacientes con osteoporosis y litiasis si sustituimos la vitamina D por tiazidas 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 tiazidas sobre la mineralización ósea es limitado y en algunos casos insuficiente por lo que debemos recurrir a otros fármacos.

Otro efecto bioquímico que producen las tiazidas para justificar su utilización incluye la reducción de excreción de oxalatos y el incremento en la excreción de ciertos inhibidores de la cristalización de sales cálcicas (pirofosfatos, magnesio, cinc.)²⁰⁶ .

Los diuréticos tiazídicos, cuando son administrados en forma crónica, producen un leve y variable incremento en la excreción de magnesio. Al utilizar en nuestro medio diuréticos tiazídicos asociados a amiloride, el efecto ahorrador de magnesio de este diurético podría disminuir en forma significativa la pérdida de magnesio por las tiazidas e incluso por los diuréticos de asa²⁰⁷ ..

Otros efectos adversos, hipotensión ortostática, hipocaliemia, hipercalcemia e hiperuricemia y en ocasiones hipocitraturia.²⁰⁸

Por otro lado las tiazidas parecen estar implicadas en el aumento de la excreción de cinc y de magnesio por la orina y que son inhibidores de la cristalización²⁰⁹⁻²¹⁰.

Dentro de los efectos adversos, mención aparte merece la hipopotasemia, ya que esta situación puede originar una acidosis intracelular y consecuentemente provocar una hipocitraturia, factor éste importante en la inhibición de la cristalización y agregación, y que puede ser corregida con citrato potásico, restableciendo los niveles de citrato urinarios e incrementando el pH urinario²¹¹. Por tanto es aconsejable añadir citrato potásico en dosis de 15 mEq dos veces al día²⁰⁶.

A pesar del efecto beneficioso hipocalciúrico de las tiazidas que hemos indicado anteriormente, puede haber en tratamientos prolongados (18-24 meses) una acción limitada de las mismas con posible retorno en algunos casos a niveles previos al tratamiento de calciuria, sobre todo en las hipercalciurias absortivas²¹², esto parece debido a que al aumentar las calcemias se estimularían las células C del tiroides con producción de calcitonina que aumentaría la excreción urinaria de calcio²¹³.

En conclusión, creemos, por tanto, en la vigencia del tratamiento médico de la litiasis urinaria. Un alto número de pacientes con litiasis cálcica recidivante presentan al menos un trastorno metabólico identificable y que puede ser corregible en un porcentaje elevado de casos. Las tiazidas pueden jugar un papel destacado en el tratamiento de la litiasis oxalocálcica, sobre todo hipercalciúrica y en base a nuestra experiencia pueden constituir una buena alternativa en la profilaxis de los cálculos cálcicos recidivantes, reduciendo su tasa de formación. No obstante debemos tener presente la posibilidad de aparición de efectos secundarios, que en el caso de hipocaliemias con hipocitraturias pueden corregirse fácilmente con citrato potásico²⁰⁶.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

En la práctica clínica con pacientes diagnosticados de litiasis renal, hemos observado una relación significativa entre hipercalciuria, hipofosfatemia y osteopenia/osteoporosis, en proporciones similares a las referidas por otros autores. La relación entre litiasis y osteopenia tiene una tendencia creciente como se recoge en publicaciones de los últimos 5 años, por lo que es necesario implantar una acción terapéutica.

Los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante e hipercalciuria en ayunas tienen una mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis, medida por la absorciometría dual de rayos X. Estos pacientes presentan no sólo hipercalciuria y aumento de marcadores de recambio óseo (resorción) principalmente, también hasta un 30% tienen hipocitraturia y aumento de calcio relación urinaria / citrato ($> 0,25$). Sobre la base de estos resultados, se ha creado por nuestro grupo de trabajo un algoritmo de diagnóstico, clasificando la hipercalciuria de acuerdo al cociente calcio / creatinina de ayuno y proporción de calcio / citrato. La terapia médica para estos pacientes está dirigida a mejorar los hábitos alimentarios (normocálcica, sal baja, dieta baja en proteínas animales), la prescripción de fármacos que pueden reducir el riesgo futuro de pérdida de masa ósea y de cálculos renales²¹⁴

En, aproximadamente, el 50% de los pacientes con litiasis cálcica se encuentra hipercalciuria que, al no responder a un trastorno metabólico identificado, se considera como hipercalciuria idiopática²¹⁵

El efecto del calcio y la vitamina D o las tiacidas sobre la mineralización ósea es limitado y, en algunos casos, insuficiente; por lo tanto, fármacos, como los bifosfonatos, que tienen efectos antirresortivos, en algunas ocasiones deben ser utilizados. En pacientes con litiasis renal cálcica, la calcitonina y la vitamina D no deben ser utilizados^{216,217}

Los bifosfonatos han demostrado tener la capacidad para prevenir la pérdida de masa ósea y reducir la incidencia de fracturas, calcemia y calciuria. La suplementación

oral de calcio se recomienda para prevenir la hipocalcemia y la elevación de PTH inducida por los bifosfonatos. Si la hipercalcemia ocurre durante el tratamiento, se recomienda la sustitución de los suplementos de calcio por una tiacida^{217,218}

En la actualidad, los bifosfonatos se indican en pacientes con osteopenia u osteoporosis y litiasis renal cálcica, y los aminobifosfonatos modernos no producen osteopenia^{217,219}. El tratamiento con alendronato sódico reduce la osteoporosis, mejora la precipitación de fosfato de calcio, y pueden ser monitoreados mediante la determinación de las plasmáticas b-CrossLaps.^{221,222}

Basados en nuestra experiencia y la información obtenida de recientes publicaciones de investigación básica y experimental, emitimos la siguiente hipótesis: La pérdida de masa ósea es un factor de riesgo litógeno renal y el potente efecto antiresortivo de los aminobifosfonatos aumenta la retención de calcio en el hueso, descende la calciuria y la precipitación del oxalato y fosfato cálcico en orina. El efecto de los aminobifosfonatos sobre la pérdida de masa ósea y actividad litogénica renal es superior al que se obtiene con Hidroclorotiacida.

La demostración de nuestra hipótesis constituirá una aportación relevante en el tratamiento de la litiasis renal recidivante, patología de elevada prevalencia (5-10%) y de gran repercusión económica y social, y abre una línea de investigación a desarrollar en la población con patología ósea.

2.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existen en la literatura trabajos en los últimos años que dan información acerca de la relación entre litiasis renal y pérdida de masa ósea, presentando incluso hasta el 50-60% de los pacientes algún tipo de desmineralización ósea. Los bifosfonatos son unos fármacos de primera línea en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante y osteopenia/osteoporosis, comparando su efecto al de las tiacidas.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVO PRIMARIO

Estudiar el efecto clínico y bioquímico del Alendronato Sódico en el control de la pérdida de masa ósea y factores de riesgo litogénico renal, en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante, frente al efecto obtenido con Hidroclorotiacida.

2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el efecto del Alendronato sódico sobre los factores de riesgo litógeno y marcadores de remodelado óseo en pacientes con litiasis renal.
- Analizar el efecto del Alendronato sódico e Hidroclorotiacida sobre la mineralización ósea en pacientes con litiasis renal.
- Medir y comparar los valores de PTH, Vitamina D, Calcio y Fósforo plasmático entre los tres grupos de pacientes.
- Analizar el efecto del Alendronato sódico sobre la actividad litogénica renal frente a Hidroclorotiacida.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional prospectivo no aleatorizado, en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica recidivante e hipercalcemia, distribuidos en tres grupos (Grupos A, B y C), para analizar el efecto de los aminobifosfonatos (Alendronato Sódico) y tiacidas (Hidroclorotiacida) sobre la densidad mineral ósea y factores litogénicos urinarios. Además se investigará la utilidad de los marcadores de formación/resorción ósea (Osteocalcina y Beta-Crosslaps) en el seguimiento y monitorización del tratamiento en pacientes con osteopenia/osteoporosis y litiasis renal cálcica. En los tres grupos se realiza intervención, administrando Alendronato Sódico, Hidroclorotiacida y Alendronato sódico, Hidroclorotiacida (según la práctica clínica), durante 24 meses y se analizará la densidad ósea y factores litogénicos renales, antes/después de la intervención terapéutica.

3.2. SUJETOS DE ESTUDIO/CRITERIOS INCLUSIÓN

Estudio observacional prospectivo no controlado en el que se incluyen 111 pacientes diagnosticados de litiasis renal cálcica recidivante. Se reclutan los pacientes entre Enero 2012 y Diciembre 2012. Se estableció tratamiento médico según práctica clínica, quedando los pacientes divididos en tres grupos:

- Grupo 1: 36 pacientes tratados durante 2 años con alendronato sódico 70 mg/semanal
- Grupo 2: 34 pacientes tratados durante 2 años con alendronato sódico 70 mg/semanal + hidroclorotiacida 50 mg/día.
- Grupo 3: 41 pacientes tratados durante 2 años con hidroclorotiacida 50 mg/día.

Se recomendó a los 111 pacientes dieta normocálcica (1000-1200 mg/día) con restricción de sal a un máximo de 5g/día, restricción proteica e ingesta hídrica de al menos 2000 ml/día.

Criterios de inclusión.- Pacientes con osteopenia/osteoporosis* y litiasis renal cálcica e hipercalciuria y actividad litogénica moderada/grave** de ambos sexos y edad entre 25-65 años, que solicitan asistencia en consulta de urología y unidad de litotricia extracorpórea del Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Criterios de exclusión.- Pacientes en tratamiento con fármacos con acción sobre metabolismo óseo o inhibidores de la litogénesis, embarazo.

* Criterios Organización Mundial de la Salud (OMS).- 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);

** Criterios PAI Urolitiasis.- Actividad litogénica moderada: Litiasis renal < 2 cm (1-2 cálculos), con riñón contralateral sano, y recidiva litiásica moderada (Dos episodios en 2-5 años). Actividad litogénica grave: Litiasis > 2 cm o más de 2 cálculos o litiasis bilateral o recidiva grave (dos episodios en 1 año o tres en 3 años).

Control sesgos/rigor investigación:

Se realizará control de inclusión, de forma que el sexo y rangos de edad de los sujetos incluidos en grupos A, B y C sean homogéneos

Tamaño muestral:

Para conseguir una precisión del 5,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo la premisa de que la proporción esperada es igual en los 3 grupos de estudio, del 75,0%, y que el tamaño total de la población es de 180, será necesario incluir 111 unidades experimentales en el estudio, correspondiendo a cada grupo 37 sujetos.

3.3. TÉCNICAS A UTILIZAR

Se va a analizar factores bioquímicos de riesgo litogénico renal de los pacientes mediante anamnesis (antecedentes y enfermedad actual), exploración clínica (Peso,

talla, tensión arterial, IMC) y estudio radiológico (Rx simple de aparato urinario y ecografía renal y/o urograma). Estudio de densidad mineral ósea por absorciometría dual de Rayos X.

Estudio de parámetros bioquímicos plasmáticos (Perfil de función renal, electrolitos), metabolismo fosfocálcico (PTHi, vitamina D), marcadores óseos (beta-crosslps*, osteocalcina**) y factores litogénicos urinarios (volumen, pH, calciuria, citraturia, oxaluria, uricosuria...índices litogénicos: cociente calcio/creatinina post-ayuno nocturno, cociente calcio/creatinina en orina de 24 horas, cociente calcio/citrato en orina de 24 horas, cociente calcio/oxalato en orina de 24 horas).

*El Beta-Crosslaps en suero se determina por el método "ECLIA", inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en analizador automático Elecsys MODULAR ANALYTICS E170 (Roche Diagnostic).

**La Osteocalcina en suero se determina por quimioluminiscencia en analizador automático LIAISON-Osteocalcina (DIASORIN)

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

1/Demográficas y clínicas: Edad, sexo

2/Actividad litogénica renal: Masa litiásica y N° de episodios. La masa litiásica se cuantificara como número de litiasis > 2 mm detectadas por estudio radiológico-ecográfico en ambas unidades renales y masa litiásica total estimada en cm². Según la masa litiásica y n° de episodios, se considera: Actividad litogénica moderada.- Litiasis renal < 2 cm (1-2 cálculos), con riñón contralateral sano, y recidiva litiásica moderada (Dos episodios en 2-5 años). Actividad litogénica grave.- Litiasis > 2 cm o más de 2 cálculos o litiasis bilateral o recidiva grave (dos episodios en 1 año o tres en 3 años). La valoración de la actividad litogénica renal* se realizará al inicio del estudio (antes de la intervención terapéutica) con Rx simple de aparato urinario y ecografía renal y/o urograma, y cada 6 meses con Rx simple de aparato urinario y/o ecografía renal y valoración global al final del estudio (después de la intervención terapéutica)

3/Densidad mineral ósea: Se cuantificara mediante densitometría ósea de columna y cadera, al inicio del estudio y a los 24 meses. Se valorara como, a) normal (T -score > -1 DS), b) osteopenia (T-score -1 -2.5 DS), c) osteoporosis (T-score < -2.5 DS)

4/Analítica en sangre: Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, proteínas, calcio, fósforo, colesterol total, colesterol HDL, trigliceridos, al inicio del estudio en todos los grupos y a los 6 y 24 meses.

5/Analítica orina de 24 horas: Volumen, creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, ácido úrico, oxalato, citrato, magnesio, microalbuminuria, al inicio del estudio y a los 6 y 24 meses.

6/Analítica orina post-ayuno nocturno: Creatinina, calcio, densidad, pH, cristaluria y estudio del sedimento urinario y de cálculos o fragmentos expulsados, al inicio del estudio y cada 6 meses.

7/Metabolismo fosfocálcico y óseo: PTHi, Vitamina D, Osteocalcina, Beta-Crosslaps, fosfatasa alcalina, al inicio del estudio y a los 6 y 24 meses.

3.5. MÉTODOS RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Se diseñará una Base de Datos (BdD) protegida con clave y dotada de diferentes mecanismos lógicos que impidan la introducción de datos erróneos a la cual solo podrán acceder los investigadores implicados en este proyecto, cabe aclarar que se separan en una segunda BdD y con diferente clave de acceso los datos identificativos de los pacientes, en esta ultima BdD el acceso estará permitido solo al Investigador principal, todos los investigadores se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de datos de Carácter Personal y la ley 41/2002 de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Analizaremos diferencias de factores litogénicos renales durante los dos años de seguimiento y evolución densidad mineral ósea y relación entre marcadores metabolismo óseo/cálcico y factores bioquímicos litogénicos.

Análisis Estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS versión 17.0 y para el cálculo del tamaño muestral el programa Ene 2.0. Para el análisis estadístico se utilizaran fundamentalmente el programa SPSS el R y R-Commander 2.6.2 de libre distribución “Paquete R-UCA para Windows (con rutinas creadas para este estudio). Se aplicará el test de Shapiro-Wilk o bien el test omnibus de D'Agostino-Pearson para comprobar si las variables cuantitativas (edad, talla glucosa, urea, creatinina, etc.) analizadas siguen una distribución normal y se efectuará transformación logarítmica en aquellas que no la sigan.

Estadística descriptiva:

Se describirá el perfil de la población de estudio. Los resultados de las variables cualitativas serán expresados en porcentajes y las variables cuantitativas se expresarán como medias y desviación típica, incluyendo los intervalos de confianza (IC 95%) y el rango (valor mínimo y máximo).

Análisis Bivariante:

Se utilizará el test de Chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos y cuando este no cumpla las condiciones de validez se aplicará el test exacto de Fisher. Para analizar las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas entre los 3 grupos se realizará un Análisis de la Varianza de un factor, (ANOVA) seguido de test de comparaciones múltiples por el ajuste de Tukey. En el caso de que no se cumplan las suposiciones del análisis de la varianza, será necesario aplicar la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para el contraste de k medianas, que generaliza a la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. Para valorar la interacción de algunas variables se utilizará el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Para el estudio de la densidad mineral ósea (densitometría ósea de columna y cadera al inicio y a los 24 meses del estudio), analítica en sangre, analítica orina de 24 horas, analítica orina post-ayuno nocturno, metabolismo fosfocálcico y óseo, se aplicara Modelo Lineal General para medidas repetidas, T de student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (test no paramétrico) según la distribución de las variables. La asociación entre variables continuas se analizará mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el no paramétrico de Spearman dependiendo de la normalidad de las variables.

3.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación en los estudios de cohortes es lograr que la muestra elegida sea realmente significativa de la población a la cual queremos inferir los resultados. Esto se consigue con un tamaño muestral adecuado y con una técnica de muestreo que asegure la representatividad. En este sentido, el diseño planteado podría garantizar la representatividad por las exigencias requeridas en el cálculo del tamaño muestral para cada grupo.

Al realizarse mediciones a lo largo del tiempo, el control de calidad juega un papel esencial. Hay que garantizar que todas las mediciones se realicen en el momento oportuno y con técnicas normalizadas. La larga duración de algunos estudios obliga a prestar una atención especial al cambio de personal, al deterioro de los equipos, al cambio de tecnologías y a las inconsistencias de las respuestas de los participantes a lo largo del tiempo (Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality assurance and quality control in longitudinal studies. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 71-80.)

Otro de los problemas de los estudios longitudinales es la existencia de datos perdidos. Si se requiere que un participante en el estudio tenga todas las mediciones hechas, puede producir un problema similar al de los abandonos durante el seguimiento. Para resolver este problema se utilizaran técnicas de imputación de valores perdidos.

Por lo que respecta al estudio estadístico, la inclusión de gran número de variables independientes podía favorecer la existencia de factores de confusión que tratamos de evitar con el análisis multivariante.

3.7. APLICACIÓN PRÁCTICA

El conocer los resultados de este estudio nos va a permitir estudiar más y mejor a estos pacientes y poder establecer un tratamiento médico más adecuado para mejorar la densidad mineral ósea y frenar la actividad litógena renal

3.8. PROBLEMAS ÉTICOS

Todos los pacientes fueron informados acerca del estudio a realizar y no se practicó ninguna prueba invasiva que pudiera poner el peligro su integridad. Se indicó a los pacientes que en caso de encontrar alguna alteración analítica, clínica o en pruebas de imagen nos pondríamos en contacto con ellos.

Todos los pacientes dieron su consentimiento a participar en el estudio.

4. PLAN DE TRABAJO

Este estudio realizará en el Servicio de Urología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, con la colaboración del Servicio de Análisis Clínicos, Departamento de Radiología y Medicina Física.

1/Periodo de inclusión.- Se realizará diseño base de datos e inclusión de casos en los tres grupos (anamnesis, análisis de sangre y orina de 24 horas y de orina post-ayuno nocturno, estudio radiológico-ecografía, densitometría ósea), revisión bibliográfica general.

2/ 6 meses.- Se realizará la recogida y análisis de datos estudio inclusión y nueva revisión bibliográfica en relación con la hipótesis y objetivos. Primer control clínico, análisis de sangre y orina de 24 horas y de orina post-ayuno nocturno y estudio radiológico (Rx simple aparato urinario a los 6 meses).

3/ 12 meses.- Se realizará segundo control clínico, análisis de orina post-ayuno nocturno, estudio radiológico (Rx-ecografía renal a los 12 meses).

4/ 18 meses.- Tercer control clínico, análisis de orina post-ayuno nocturno y estudio radiológico (Rx simple de aparato urinario a los 18 meses).

5/ 24 meses.- Se realizará cuarto control clínico: anamnesis, análisis de sangre y orina de 24 horas y de orina post-ayuno nocturno y estudio radiológico-ecografía renal, densitometría ósea a los 2 años. Actualización revisión bibliográfica.

5. RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio presentan una edad media de 50.6 ± 9.2 años en el grupo 1, 49.2 ± 7.9 años en el grupo 2 y 47.5 ± 12.7 años en el grupo 3, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.4$). La distribución según sexos por grupos fue de: Grupo 1: 16 hombres/20 mujeres; Grupo 2: 16 hombres/18 mujeres; Grupo 3: 23 hombres/18 mujeres, sin que existan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.5$).

La actividad litiásica de los pacientes, antes de iniciar el tratamiento corresponde a: Grupo-1.- enfermedad moderada, 42% y grave, 58%; Grupo-2.- enfermedad moderada, 35% y grave, 65%; Grupo-3.- enfermedad moderada, 34% grave, 66%; 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 11 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 11 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. En grupo-3, comienzan el tratamiento sin litiasis 12 pacientes, con litiasis unilateral <5 mm 14 pacientes, con litiasis unilateral entre 5-10 mm 5 pacientes, con litiasis bilateral <10 mm 6 pacientes y con litiasis bilateral entre 10-20 mm 4 pacientes.

En las determinaciones basales séricas en los pacientes incluidos en el estudio se observa que los pacientes del grupo 1 y 2 tienen unos niveles más elevados de β -crosslaps (marcador de resorción ósea) respecto al grupo 3. En las determinaciones basales urinarias hay una mayor excreción de oxalato en el grupo 2 con respecto a los otros dos grupos. En cuanto a los valores de la densitometría ósea basal (T-score) observamos como la pérdida de densidad mineral ósea es mayor en los grupos 1 y 2 (tratados ambos con alendronato) que en el grupo 3. Los parámetros basales estudiados quedan reflejados en la Tabla 1.

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=41)	p
PARÁMETROS SÉRICOS				
Glucosa (mg/dl)	89.7 ± 11.8	93.4 ± 21.8	94.3 ± 17.5	0.4
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.2
Úrico (mg/dl)	4.8 ± 1.3	5.1 ± 1.8	5.1 ± 1.5	0.6
Calcio (mg/dl)	9.3 ± 0.5	9.3 ± 0.4	9.3 ± 0.3	0.9
Fósforo (mg/dl)	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	0.1
Fosfatasa Alcalina (U/L)	72.1 ± 49.7	58.7 ± 29.2	66.2 ± 18.8	0.2
PTHi (pg/ml)	57.9 ± 29.2	50.7 ± 18.6	52.4 ± 19.3	0.3
B-crosslaps (ng/ml)	0.61 ± 0.13	0.56 ± 0.15	0.41 ± 0.17	0.0001
Osteocalcina (ng/ml)	17.1 ± 8.7	13.1 ± 6.6	15.5 ± 6.1	0.1
25-OH-Vitamina D	24.3 ± 11.6	21.3 ± 10.5	28.9 ± 9.7	0.02
PARÁMETROS ORINA				
pH	6 ± 0.5	6.2 ± 0.6	5.9 ± 0.7	0.1
Diuresis (ml)	2097.2 ± 731.8	2120 ± 766.5	2089 ± 835.2	0.9
Aclaramiento (ml/min)	115.2 ± 28	108.8 ± 23.1	120.3 ± 36.6	0.2
Calcio (mg/dl)	16.3 ± 9.6	18.1 ± 7.4	17.1 ± 7.2	0.6
Fósforo (mg/dl)	53.4 ± 34.3	46.5 ± ± 16.4	53.4 ± 24.2	0.4
Úrico (mg/dl)	33.3 ± 16.8	34.5 ± 15.1	33.9 ± 14.3	0.9
Oxalato (mg/dl)	1.2 ± 0.6	2.7 ± 2.5	1.6 ± 1.1	0.001
Citrato (mg/dl)	24.6 ± 15.2	27.6 ± 14.2	35.1 ± 23.7	0.07
Calcio/Citrato (mg/mg)	1.4 ± 2.9	0.9 ± 0.8	0.6 ± 0.4	0.1
Calcio/Creatinina en ayunas (mg/mg)	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.20 ± 0.07	0.07

PARÁMETROS ORINA EN 24 H				
Calciuria mg en 24 h	303.7 ± 120.3	351.8 ± 140.4	329.1 ± 144.9	0.3
Uricosuria mg en 24 h	616.5 ± 168.4	673.2 ± 215.4	658.4 ± 305.2	0.6
Oxaluria mg en 24 h	27.1 ± 18.4	68.9 ± 36.7	32.6 ± 19.8	0.0001
Citraturia mg en 24 h	451.9 ± 220.1	597.8 ± 381.1	634.7 ± 317.6	0.04
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA				
T-score total cadera	-1.57 ± 0.68	-1.74 ± 0.52	-0.52 ± 0.69	0.0001
T-score cuello fémur	-1.74 ± 0.52	-1.55 ± 0.53	-0.89 ± 0.61	0.0001
T-score columna vertebral	-2.29 ± 0.41	-2.21 ± 0.55	-1.30 ± 0.84	0.0001

Tabla 1: Valores basales séricos, urinarios y de densitometría ósea (expresados en T-score) en los pacientes incluidos en el estudio.

A los 6 meses, en el grupo-1 tratado sólo con Alendronato sódico, al inicio del tratamiento se produce discreto descenso de los niveles de calcio y fósforo plasmático, elevación de PTHi y Vitamina D, con tendencia a valores basales en el 2º año de tratamiento. En el grupo-2, no se observan cambios en los niveles de calcio, fósforo, PTHi y Vitamina-D. En el grupo 3, se produce mayor descenso de la calciuria, se eleva la calcemia y desciende PTH, tabla 2.

Valores a los 6 meses	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Calcio sangre (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.4	9.6 ± 0.3
Fósforo sangre (mg/dl)	2.9 ± 0.5	3 ± 0.5	2.8 ± 0.5
FA sangre (U/l)	60.9 ± 21.6	59.6 ± 14.9	62.3 ± 21.1
PTHi sangre (pg/ml)	62.2 ± 39.4	54.2 ± 17.4	48.1 ± 17.2
Osteocalcina (ng/ml)	12.9 ± 5.5	13.8 ± 8.6	13.3 ± 6.1
β-crosslaps (ng/ml)	0.176 ± 0.108	0.273 ± 0.215	0.29 ± 0.16
Vitamina D	30.7 ± 21.4	20.7 ± 8.3	32.1 ± 10
Diuresis (ml)	2060.5 ± 523.6	2256.7 ± 748.9	2049 ± 520

Aclaramiento Creatinina (ml/min)	111.5 ± 26.4	108.1 ± 25.8	106.4 ± 30.2
Calciuria (mg/24 h)	258.6 ± 128.1	287.3 ± 130.2	227.4 ± 90.2
Uricosuria (mg/24 h)	642.2 ± 252.6	617.3 ± 179.9	667.5 ± 243
Oxaluria (mg/24 h)	35.9 ± 26.9	48.5 ± 50.8	31.2 ± 14.2
Citraturia (mg/24 h)	539.2 ± 285.3	557.3 ± 304.8	531.6 ± 284.1

Tabla 2: Determinaciones en sangre y orina a los 6 meses en los tres grupos

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=41)	p
PARÁMETROS SÉRICOS				
Glucosa (mg/dl)	93.1 ± 13.4	99 ± 18.4	92.3 ± 15.6	0.2
Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.2
Úrico (mg/dl)	4.7 ± 1.1	5.4 ± 1.3	5.6 ± 1.3	0.02
Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.4	9.7 ± 0.4	0.0001
Fósforo (mg/dl)	3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	0.3
Fosfatasa Alcalina (U/L)	54.2 ± 17.7	53.6 ± 14.3	62.9 ± 20.1	0.05
PTHi (pg/ml)	49.9 ± 12.2	61.1 ± 25.3	48.4 ± 19.3	0.03
B-crosslaps (ng/ml)	0.12 ± 0.09	0.09 ± 0.04	0.29 ± 0.14	0.0001
Osteocalcina (ng/ml)	11.5 ± 5.3	10.8 ± 5.5	13.1 ± 6.1	0.2
25-OH-Vitamina D	28.3 ± 12.9	21.4 ± 11.9	32.2 ± 10.3	0.005
PARÁMETROS ORINA				
pH	5.9 ± 0.6	6.3 ± 0.5	6.1 ± 0.7	0.06
Diuresis (ml)	1987.5 ± 528.9	2285.7 ± 494.2	2136.8 ± 791.9	0.2
Aclaramiento (ml/min)	111.2 ± 31.8	107.3 ± 24.1	115.8 ± 34.4	0.5
Calcio (mg/dl)	15.6 ± 8.1	10.1 ± 4.3	12.1 ± 6.7	0.005
Fósforo (mg/dl)	52.3 ± 24.9	43.3 ± 17.8	48.9 ± 23.7	0.3

Úrico (mg/dl)	33.7 ± 14.1	28.5 ± 8.4	35.3 ± 16.5	0.1
Oxalato (mg/dl)	1.4 ± 0.4	2.3 ± 2	1.6 ± 1.1	0.04
Citrato (mg/dl)	28.5 ± 15.1	28.4 ± 13.5	33.7 ± 25.8	0.5
Calcio/Citrato (mg/mg)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.3	0.2
Calcio/Creatinina en ayunas (mg/mg)	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.12 ± 0.12	0.1
PARÁMETROS ORINA EN 24 H				
Calciuria mg en 24 h	282.3 ± 95.5	218.8 ± 79.9	229.4 ± 96.2	0.01
Uricosuria mg en 24 h	627 ± 215.7	609.158.2	666.5 ± 242.9	0.5
Oxaluria mg en 24 h	29.1 ± 12.4	54.1 ± 22.1	35.9 ± 26.1	0.02
Citraturia mg en 24 h	561.3 ± 257.3	673.1 ± 329.4	663.3 ± 369	0.4
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA				
T-score total cadera	-1.08 ± 0.62	-0.76 ± 0.68	-0.38 ± 0.81	0.001
T-score cuello fémur	-1.28 ± 0.67	-0.91 ± 0.62	-0.65 ± 0.78	0.002
T-score columna vertebral	-1.8 ± 0.4	-1.5 ± 0.4	-1.22 ± 0.88	0.001

Tabla 3: Valores a los 2 años en sangre, orina y densitometría ósea tras tratamiento médico prescrito con alendronato y/o hidroclorotiazida.

A los dos años de tratamiento se observa que aumentan las diferencias en los parámetros estudiados entre los tres grupos, tal y como se refleja en la tabla 3, pero si nos detenemos en los marcadores de remodelado óseo, calciuria y densitometría ósea se observa que los pacientes del grupo 2 (tratamiento de combinación) tiene una mejoría similar en el T-score que los del grupo 1 (tratados con alendronato) y un descenso del β -crosslaps similar al grupo 1, junto con una disminución de la calciuria, calcio/citrato y calcio/creatinina en orina similar a los pacientes del grupo 3 (tratados únicamente con hidroclorotiazida)

En el grupo 1 se produce mejoría fundamentalmente en los parámetros óseos (densitometría y marcadores), aunque también desciende la calciuria y cocientes calcio/creatinina y calcio/citrato. Por su parte, en el grupo 3 la mejoría se produce fundamentalmente en el descenso de calciuria y calcio/citrato y calcio/creatinina, aunque también se evidencia mejoría en la densidad mineral ósea pero menos significativa. Estos valores quedan reflejados en la tabla 4.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Descenso β -crosslaps (ng/ml)	0.48 \pm 0.15	0.45 \pm 0.09	0.13 \pm 0.14	0.0001
Descenso Osteocalcina (ng/ml)	5.1 \pm 5.8	1.8 \pm 4.4	2.6 \pm 5.3	0.06
Descenso Calciuria (mg 24 h)	21.9 \pm 13.5	130.3 \pm 83.8	100.7 \pm 135.2	0.0001
Descenso Calcio/creatinina ayunas (mg/mg)	0.03 \pm 0.06	0.09 \pm 0.05	0.08 \pm 0.12	0.03
Incremento T-score DMO Cadera	0.52 \pm 0.55	0.44 \pm 0.37	0.13 \pm 0.58	0.006
Incremento T-score DMO Cuello	0.50 \pm 0.55	0.54 \pm 0.41	0.22 \pm 0.57	0.02
Incremento T-score DMO Columna Lumbar	0.56 \pm 0.31	0.61 \pm 0.30	0.08 \pm 0.41	0.0001

Tabla 4: *Diferencias en los parámetros de calciuria, densidad mineral ósea y marcadores óseos al final del periodo de seguimiento de 2 años en relación a valores basales*

Tanto en el grupo 2 como grupo 3 se produce un ligero incremento del ácido úrico sérico como consecuencia posiblemente del tratamiento con hidroclorotiazida, sin modificación en la excreción urinaria de citrato (tablas 1 y 3).

Evaluando las cifras de calciuria, se puede apreciar como desciende en los grupos 2 y 3, tratados con tiacidas, mejorando mínimamente en el grupo 1, tratados únicamente con alendronato, figura 1.

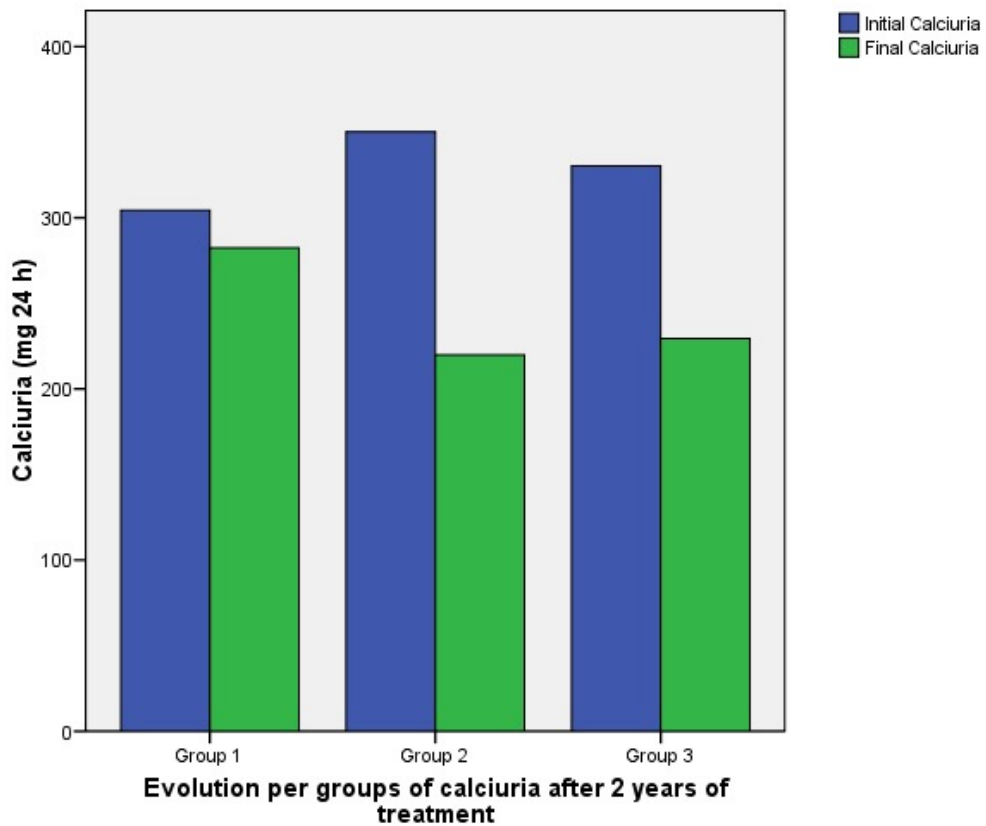


Figura 1: Representación gráfica de los valores medios basales de calcio en orina y su reducción según grupos tras 2 años de tratamiento médico y recomendaciones dietéticas.

En cuanto a los parámetros de resorción ósea, vemos como B-crosslaps disminuye muy significativamente en los grupos 1 y 2, y muy escasamente en el grupo 3, tratado únicamente con tiacida, reportando este efecto beneficioso al alendronato, figura 2.

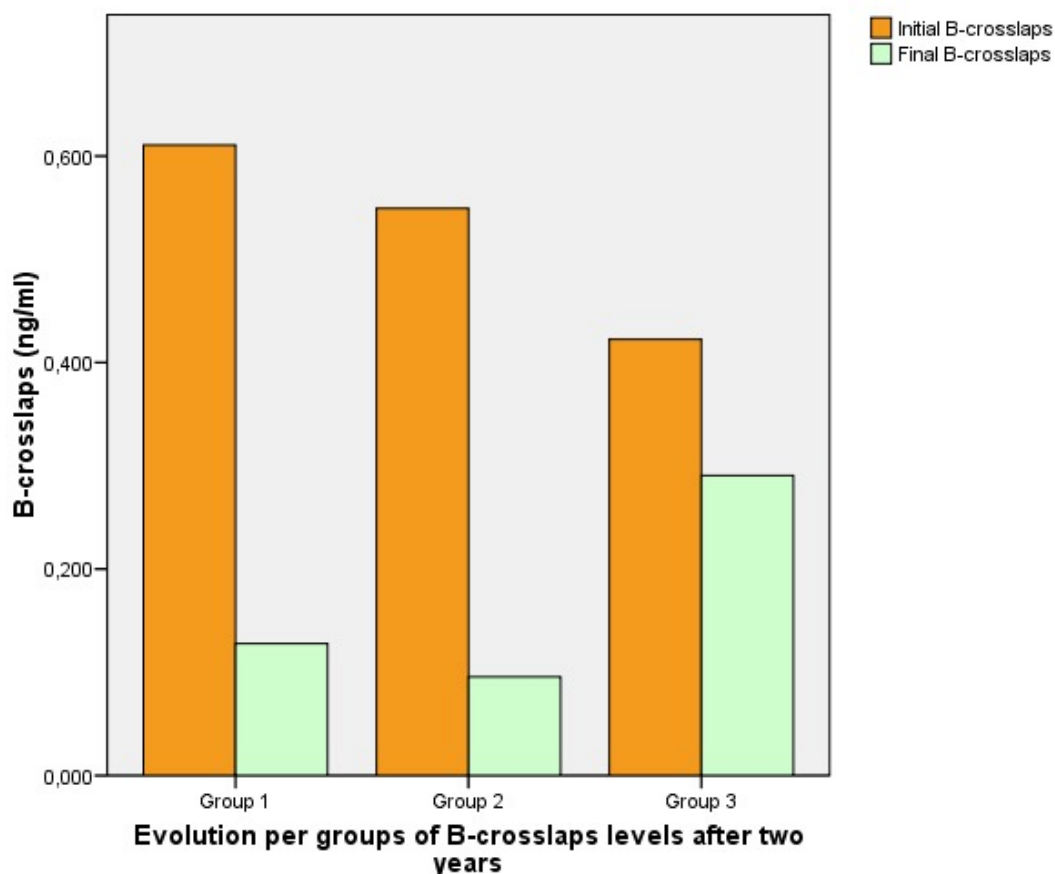


Figura 2: Representación gráfica de los valores medios basales de β -crosslaps en sangre y su reducción según grupos tras 2 años de tratamiento médico y recomendaciones dietéticas

En el grupo 1 se observa significación estadísticamente significativa en el β -crosslaps y mejoría en la densidad mineral ósea, junto con disminución de la calciuria tras 2 años de tratamiento. En el grupo 3 se aprecia disminución estadísticamente significativa de calciuria y calcio/creatinina en ayunas, además de mejoría en la densidad mineral ósea tras 2 años de tratamiento médico. El grupo 2 de pacientes tratados con la combinación presentan una mejoría de la densidad mineral ósea y descenso de marcador β -crosslaps similar al grupo 1 y un descenso de la calciuria similar al grupo 3.

Se produce mayor descenso de la calcitonina en el grupo 1, tratado sólo con Alendronato sódico, aunque con diferencias que no llegan a ser significativas.

Hemos analizado la actividad litiásica en los 2 años de tratamiento, y observamos que en el grupo-1 sólo se producen 3 recidivas, en el grupo-2 sólo se producen 2 recidivas, en el grupo-3 se producen 4 recidivas. En relación con los pacientes que presentaban litiasis al inicio del tratamiento, hemos observado **en el grupo 1 (25 casos)**, que en 20 casos la litiasis se mantiene igual, en 2 casos aumenta y en 3 casos se produce expulsión espontánea; **en el grupo 2 (32 casos)**, en 23 casos se mantiene igual, en 3 casos aumenta y en 6 se produce expulsión espontánea; **en el grupo 3 (29 casos)**, en 21 casos la litiasis se mantiene igual, en 2 casos aumenta y en 6 casos se produce expulsión espontánea, resultados significativos con respecto a la actividad litiásica del periodo previo y sin diferencias entre los tres grupos.

Comparamos el Grupo 1 tratado con alendronato sódico con el Grupo 3 tratado únicamente con hidroclorotiazida.

· Grupo 1: 36 pacientes tratados durante 2 años con alendronato sódico 70 mg/semanal

· Grupo 3: 41 pacientes tratados durante 2 años con hidroclorotiazida 50 mg/día.

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 3 (n=41)	p
PARÁMETROS SÉRICOS			
Glucosa (mg/dl)	89.7 ± 11.8	94.3 ± 17.5	n.s.
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	n.s.
Úrico (mg/dl)	4.8 ± 1.3	5.1 ± 1.5	n.s.
Calcio (mg/dl)	9.3 ± 0.5	9.3 ± 0.3	n.s.
Fósforo (mg/dl)	3.1 ± 0.4	2.9 ± 0.5	n.s.
Fosfatasa Alcalina (U/L)	72.1 ± 49.7	66.2 ± 18.8	n.s.
PTHi (pg/ml)	57.9 ± 29.2	52.4 ± 19.3	n.s.
B-crosslaps (ng/ml)	0.61 ± 0.13	0.41 ± 0.17	0.0001
Osteocalcina (ng/ml)	17.1 ± 8.7	15.5 ± 6.1	n.s.
25-OH-Vitamina D	24.3 ± 11.6	28.9 ± 9.7	n.s.
PARÁMETROS ORINA			
pH	6 ± 0.5	5.9 ± 0.7	n.s.
Diuresis (ml)	2097.2 ± 731.8	2089 ± 835.2	n.s.
Aclaramiento (ml/min)	115.2 ± 28	120.3 ± 36.6	n.s.
Calcio (mg/dl)	16.3 ± 9.6	17.1 ± 7.2	n.s.
Fósforo (mg/dl)	53.4 ± 34.3	53.4 ± 24.2	n.s.
Úrico (mg/dl)	33.3 ± 16.8	33.9 ± 14.3	n.s.
Oxalato (mg/dl)	1.2 ± 0.6	1.6 ± 1.1	0.04
Citrato (mg/dl)	24.6 ± 15.2	35.1 ± 23.7	0.03

Calcio/Creatinina en ayunas (mg/mg)	0.16 ± 0.05	0.20 ± 0.07	0.02
PARÁMETROS ORINA EN 24 H			
Calciuria mg en 24 h	303.7 ± 120.3	329.1 ± 144.9	n.s.
Uricosuria mg en 24 h	616.5 ± 168.4	658.4 ± 305.2	n.s.
Oxaluria mg en 24 h	27.1 ± 18.4	32.6 ± 19.8	n.s.
Citraturia mg en 24 h	451.9 ± 220.1	634.7 ± 317.6	0.009
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA			
T-score total cadera	-1.57 ± 0.68	-0.52 ± 0.69	0.0001
T-score cuello fémur	-1.74 ± 0.52	-0.89 ± 0.61	0.0001
T-score columna vertebral	-2.29 ± 0.41	-1.30 ± 0.84	0.0001

Tabla 5: Valores basales séricos, urinarios y de densitometría ósea (expresados en T-score) en los pacientes del grupo 1 y 3.

Los pacientes incluidos en estos grupos presentan una edad media de 50.6 ± 9.2 años en el grupo 1 y 47.5 ± 12.7 años en el grupo 3, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.4$). La distribución según sexos por grupos fue de: Grupo 1: 16 hombres/20 mujeres; Grupo 3: 23 hombres/18 mujeres, sin que existan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.5$).

En las determinaciones basales séricas en los pacientes incluidos en el estudio se observa que los pacientes del grupo 1 tienen unos niveles más elevados de β -crosslaps (marcador de resorción ósea) respecto al grupo 3. En las determinaciones basales urinarias hay una mayor excreción de oxalato en el grupo 3 con respecto al grupo 1, y mayores niveles de citrato y del cociente calcio/creatinina en ayunas.

En cuanto a los valores de la densitometría ósea basal (T-score) observamos como la pérdida de densidad mineral ósea es mayor en el grupo 1, respecto al grupo 3. Los parámetros basales estudiados quedan reflejados en la Tabla 5.

A los dos años de tratamiento se observa que aumentan las diferencias en los parámetros estudiados entre los dos grupos, tal y como se refleja en la tabla 6, pero si nos detenemos en los marcadores de remodelado óseo, calciuria y densitometría ósea se observa que en los pacientes del grupo 1 hay un descenso significativo de la fosfatasa alcalina y del β -crosslaps, así como una mejoría de la densidad mineral ósea.

En el grupo 3 se produce una ligera mejoría de la densidad mineral ósea, pero fundamentalmente un descenso significativo de la calciuria. Estos resultados están reflejados en la tabla 7.

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 3 (n=41)	p
PARÁMETROS SÉRICOS			
Glucosa (mg/dl)	93.1 ± 13.4	92.3 ± 15.6	n.s.
Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	n.s.
Úrico (mg/dl)	4.7 ± 1.1	5.6 ± 1.3	0.04
Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.2	9.7 ± 0.4	0.01
Fósforo (mg/dl)	3 ± 0.4	2.9 ± 0.5	n.s.
Fosfatasa Alcalina (U/L)	54.2 ± 17.7	62.9 ± 20.1	0.05
PTHi (pg/ml)	49.9 ± 12.2	48.4 ± 19.3	n.s.
B-crosslaps (ng/ml)	0.12 ± 0.09	0.29 ± 0.14	0.001
Osteocalcina (ng/ml)	11.5 ± 5.3	13.1 ± 6.1	n.s.

25-OH-Vitamina D	28.3 ± 12.9	32.2 ± 10.3	n.s.
PARÁMETROS ORINA			
pH	5.9 ± 0.6	6.1 ± 0.7	n.s.
Diuresis (ml)	1987.5 ± 528.9	2136.8 ± 791.9	n.s.
Aclaramiento (ml/min)	111.2 ± 31.8	115.8 ± 34.4	n.s.
Calcio (mg/dl)	15.6 ± 8.1	12.1 ± 6.7	0.04
Fósforo (mg/dl)	52.3 ± 24.9	48.9 ± 23.7	n.s.
Úrico (mg/dl)	33.7 ± 14.1	35.3 ± 16.5	n.s.
Oxalato (mg/dl)	1.4 ± 0.4	1.6 ± 1.1	n.s.
Citrato (mg/dl)	28.5 ± 15.1	33.7 ± 25.8	n.s.
Calcio/Creatinina en ayunas (mg/mg)	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.12	n.s.
PARÁMETROS ORINA EN 24 H			
Calciuria mg en 24 h	282.3 ± 95.5	229.4 ± 96.2	0.02
Uricosuria mg en 24 h	627 ± 215.7	666.5 ± 242.9	n.s.
Oxaluria mg en 24 h	29.1 ± 12.4	35.9 ± 26.1	n.s.
Citraturia mg en 24 h	561.3 ± 257.3	663.3 ± 369	n.s.
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA			
T-score total cadera	-1.08 ± 0.62	-0.38 ± 0.81	0.001
T-score cuello fémur	-1.28 ± 0.67	-0.65 ± 0.78	0.001
T-score columna vertebral	-1.8 ± 0.4	-1.22 ± 0.88	0.001

Tabla 6: Valores a los 2 años en sangre, orina y densitometría ósea tras tratamiento médico prescrito con alendronato o hidroclorotiazida

Si comparamos el efecto de cada uno de los fármacos entre sí en relación a los parámetros óseos, hormonales, urinarios y densitométricos (Tabla 5), observamos que el alendronato mejora más la densidad mineral ósea que la tiacida y desciende en mayor medida los marcadores de resorción ósea. Sin embargo, la tiacida disminuye de forma más significativa la calciuria y el calcio/creatinina en ayunas que el alendronato.

	Grupo 1	Grupo 3	
Fosfatasa Alcalina	-17.05 ± 44.49	-3.12 ± 10.95	0.06
PTH intacta	-8.01 ± 26.17	-3.85 ± 10.89	0.3
25-OH- Vitamina D	4.51 ± 14.94	3.52 ± 11.33	0.7
β-crosslaps	-0.48 ± 0.15	-0.13 ± 0.14	0.0001
Osteocalcina	-5.12 ± 5.84	-2.65 ± 5.35	0.07
Calciuria	-21.95 ± 143.5	-100.77 ± 135.23	0.02
Calcio/creatinina ayunas	-0.03 ± 0.06	-0.08 ± 0.12	0.05
DMO cadera (T-score)	0.52 ± 0.55	0.12 ± 0.58	0.006
DMO cuello fémur (T-score)	0.50 ± 0.55	0.22 ± 0.57	0.05
DMO columna (T-score)	0.56 ± 0.31	0.08 ± 0.41	0.0001

Tabla 7: *Efecto de Alendronato sódico e Hidroclorotiacida en relación a los parámetros óseos, hormonales, urinarios y densitométricos*

Se observa mayor descenso de los niveles de osteocalcina en el grupo 1 con respecto al grupo 3, aunque la diferencia no llega a ser significativa

Comparando el Grupo 1 tratado con Alendronato y el Grupo 2 tratado con combinación de Alendronato sódico + Hidroclorotiacida, se observa:

La edad media de los pacientes fue de $50,6 \pm 9,2$ años en grupo 1 y $49,2 \pm 7,9$ en grupo 2. Las variables analizadas en ambos grupos antes de iniciar el tratamiento, se recogen en la Tabla 8.

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=34)	p
PARÁMETROS SÉRICOS			
Glucosa (mg/dl)	89.7 ± 11.8	93.4 ± 21.8	n.s.
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	n.s.
Úrico (mg/dl)	4.8 ± 1.3	5.1 ± 1.8	n.s.
Calcio (mg/dl)	9.3 ± 0.5	9.3 ± 0.4	n.s.
Fósforo (mg/dl)	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.5	n.s.
Fosfatasa Alcalina (U/L)	72.1 ± 49.7	58.7 ± 29.2	n.s.
PTHi (pg/ml)	57.9 ± 29.2	50.7 ± 18.6	n.s.
B-crosslaps (ng/ml)	0.61 ± 0.13	0.56 ± 0.15	0.0001
Osteocalcina (ng/ml)	17.1 ± 8.7	13.1 ± 6.6	n.s.
25-OH-Vitamina D	24.3 ± 11.6	21.3 ± 10.5	n.s.
PARÁMETROS ORINA			
pH	6 ± 0.5	6.2 ± 0.6	n.s.
Diuresis (ml)	2097.2 ± 731.8	2120 ± 766.5	n.s.

Aclaramiento (ml/min)	115.2 ± 28	108.8 ± 23.1	n.s.
Calcio (mg/dl)	16.3 ± 9.6	18.1 ± 7.4	n.s.
Fósforo (mg/dl)	53.4 ± 34.3	46.5 ± ± 16.4	n.s.
Úrico (mg/dl)	33.3 ± 16.8	34.5 ± 15.1	n.s.
Oxalato (mg/dl)	1.2 ± 0.6	2.7 ± 2.5	0.001
Citrato (mg/dl)	24.6 ± 15.2	27.6 ± 14.2	n.s.
Calcio/Citrato (mg/mg)	1.4 ± 2.9	0.9 ± 0.8	n.s.
Calcio/Creatinina ayunas (mg/mg)	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.05	n.s.
PARÁMETROS ORINA EN 24 H			
Calciuria mg en 24 h	303.7 ± 120.3	351.8 ± 140.4	n.s.
Uricosuria mg en 24 h	616.5 ± 168.4	673.2 ± 215.4	n.s.
Oxaluria mg en 24 h	27.1 ± 18.4	68.9 ± 36.7	0.0001
Citraturia mg en 24 h	451.9 ± 220.1	597.8 ± 381.1	n.s.
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA			
T-score total cadera	-1.57 ± 0.68	-1.74 ± 0.52	0.0001
T-score cuello fémur	-1.74 ± 0.52	-1.55 ± 0.53	0.0001
T-score columna vertebral	-2.29 ± 0.41	-2.21 ± 0.55	0.0001

Tabla 8: Valores basales séricos, urinarios y de densitometría ósea (expresados en T-score) en los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2.

Tras analizar los resultados, observamos que en los pacientes del grupo-1, a los 2 años se produce un descenso estadísticamente significativo de los marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina, osteocalcina, beta-crosslaps), y calciuria en mg/24h, aumento del T-score en las densitometrías óseas de cadera, cuello de fémur y columna lumbar (Tabla 9), sin cambios en el resto de parámetros estudiados.

	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=34)	p
PARÁMETROS SÉRICOS			
Glucosa (mg/dl)	93.1 ± 13.4	99 ± 18.4	0.2
Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.2
Úrico (mg/dl)	4.7 ± 1.1	5.4 ± 1.3	0.02
Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.4	0.0001
Fósforo (mg/dl)	3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	0.3
Fosfatasa Alcalina (U/L)	54.2 ± 17.7	53.6 ± 14.3	0.05
PTHi (pg/ml)	49.9 ± 12.2	61.1 ± 25.3	0.03
B-crosslaps (ng/ml)	0.12 ± 0.09	0.09 ± 0.04	0.0001
Osteocalcina (ng/ml)	11.5 ± 5.3	10.8 ± 5.5	0.2
25-OH-Vitamina D	28.3 ± 12.9	21.4 ± 11.9	0.005
PARÁMETROS ORINA			
pH	5.9 ± 0.6	6.3 ± 0.5	0.06
Diuresis (ml)	1987.5 ± 528.9	2285.7 ± 494.2	0.2
Aclaramiento (ml/min)	111.2 ± 31.8	107.3 ± 24.1	0.5

Calcio (mg/dl)	15.6 ± 8.1	10.1 ± 4.3	0.005
Fósforo (mg/dl)	52.3 ± 24.9	43.3 ± 17.8	0.3
Úrico (mg/dl)	33.7 ± 14.1	28.5 ± 8.4	0.1
Oxalato (mg/dl)	1.4 ± 0.4	2.3 ± 2	0.04
Citrato (mg/dl)	28.5 ± 15.1	28.4 ± 13.5	0.5
Calcio/Citrato (mg/mg)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.2
Calcio/Creatinina ayunas (mg/mg)	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.1
PARÁMETROS ORINA EN 24 H			
Calciuria mg en 24 h	282.3 ± 95.5	218.8 ± 79.9	0.01
Uricosuria mg en 24 h	627 ± 215.7	609.158.2	0.5
Oxaluria mg en 24 h	29.1 ± 12.4	54.1 ± 22.1	0.02
Citraturia mg en 24 h	561.3 ± 257.3	673.1 ± 329.4	0.4
PARÁMETROS DENSITOMETRÍA			
T-score total cadera	-1.08 ± 0.62	-0.76 ± 0.68	0.001
T-score cuello fémur	-1.28 ± 0.67	-0.91 ± 0.62	0.002
T-score columna vertebral	-1.8 ± 0.4	-1.5 ± 0.4	0.001

Tabla 9: Valores a los 2 años en sangre, orina y densitometría ósea tras tratamiento médico prescrito con alendronato y/o hidroclorotiazida

En los pacientes del grupo-2, también observamos a los 2 años un descenso estadísticamente significativo de los marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina, osteocalcina, β -crosslaps) y calciuria en mg/24h, y aumento del T-score en las densitometrías óseas de cadera, cuello del fémur y columna lumbar (Tabla 10).

	Grupo 1	Grupo 2	p
Descenso β -crosslaps (ng/ml)	0.48 \pm 0.15	0.45 \pm 0.09	0.0001
Descenso Osteocalcina (ng/ml)	5.1 \pm 5.8	1.8 \pm 4.4	0.06
Descenso Calciuria (mg 24 h)	21.9 \pm 13.5	130.3 \pm 83.8	0.0001
Descenso Calcio/creatinina ayunas (mg/mg)	0.03 \pm 0.06	0.09 \pm 0.05	0.03
Incremento T-score DMO Cadera	0.52 \pm 0.55	0.44 \pm 0.37	0.006
Incremento T-score DMO Cuello	0.50 \pm 0.55	0.54 \pm 0.41	0.02
Incremento T-score DMO Columna Lumbar	0.56 \pm 0.31	0.61 \pm 0.30	0.0001

Tabla 10: *Diferencias en los parámetros de calciuria, densidad mineral ósea y marcadores óseos al final del periodo de seguimiento de 2 años en relación a valores basales*

Si comparamos los resultados obtenidos entre ambos grupos, comprobamos que cuando se inició el tratamiento no había diferencias en ningún parámetro y a los 2 años, en el grupo 2 existe mayor descenso de la calciuria y mayor aumento de la densidad mineral ósea con respecto al grupo-1, no existiendo diferencias significativas en el resto de parámetros analizados.

En el grupo-2, tratado con Alendronato sódico + Hidroclorotiacida, se observa descenso de potasio y discreta elevación de ácido úrico y glucosa en plasma, en orina se observa descenso progresivo de la oxaluria y discreta elevación de la magnesuria, estos cambios no se observan en el grupo-1. La eliminación de citrato en orina de 24 horas aumenta en el grupo-1 y desciende en el grupo-2, sin embargo el descenso del cociente Calcio/Citrato es mayor en el grupo-2. El descenso de la osteocalcina es menor en el grupo tratado con Alendronato sódico y tiacidas. En los dos grupos se ha observado diuresis >2 l/día durante todo el periodo de estudio, con discreto aumento en el grupo-2. No se han observado otros efectos colaterales.

En definitiva, en ambos grupos se produce descenso de los marcadores de remodelado óseo y de la calciuria, con una mejoría de la densitometría ósea, pero en los pacientes del grupo-2 tratados con Alendroanto + Hidroclorotiazida existe mayor descenso de la calciuria y mayor aumento de la densidad mineral ósea.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con litiasis renal cálcica está basado en medidas higiénico-dietéticas que incluyen entre otras la recomendación de una ingesta hídrica que permita una diuresis superior a 2000 ml, así como una dieta normocálcica (1000-1200 mg calcio/día), con restricción proteica (0.8-1 g/kg peso) y de sal (3-5 g/día), junto con la limitación de alimentos ricos en oxalato²²³. Cuando la enfermedad litiásica no es controlable con las medidas dietéticas es necesario la utilización de diferentes fármacos para prevenir la recidiva litiásica^{224, 225}. Entre esos fármacos utilizados en la recidiva de la litiasis cálcica, las tiacidas cumplen un papel fundamental por su capacidad para aumentar la reabsorción tubular de calcio y disminuir la calciuria²²⁶, lo cual previene de la aparición de nuevos episodios de litiasis²²⁷. Pero además de prevenir la recidiva litiásica se ha observado que el tratamiento con tiacidas puede tener un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea y sobre el metabolismo fosfo-cálcico^{228, 229}. Pero además de las tiacidas, otros fármacos ya conocidos en el tratamiento de la osteoporosis, están emergiendo en el tratamiento de pacientes con litiasis renal, como es el caso de los bifosfonatos²³⁰, que son capaces de disminuir la calciuria²³¹ y de inhibir la formación de microlitos cálcicos en orina²³², lo cual podría disminuir la recidiva litiásica y prevenir su nueva aparición además del efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea ya conocido.

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 se recomiendan fármacos con efecto antiresortivo, como los bifosfonatos. Los aminobifosfonatos por vía oral (Alendronato sódico, 70 mg/semana; Ácido risedrónico, 35 mg/semana) han demostrado su capacidad para prevenir la pérdida de masa ósea, disminuyendo la incidencia de fracturas, la calcemia y la calciuria.

En base a la experiencia previa de nuestro grupo en el tratamiento de pacientes con litiasis cálcica y osteopenia/osteoporosis con bifosfonatos, se plantea en este trabajo el objetivo de analizar los efectos sobre la calciuria, marcadores óseos y densidad mineral ósea del tratamiento con alendronato, hidroclorotiazida y alendronato + hidroclorotiazida en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante de forma prospectiva tras un periodo de seguimiento de dos años.

La utilización de tiacidas y fármacos con acción tiacídica es la base del tratamiento farmacológico actual en pacientes con litiasis cálcica recidivante que no responden a medidas higiénico-dietéticas^{233,234,235}. Las tiacidas por su acción en el túbulo distal inducen un aumento en la reabsorción de calcio, disminuyendo la calciuria y previenen la recidiva litiásica^{224, 227, 234}. Pero además de ser eficaces en el tratamiento de la litiasis cálcica se ha observado un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea, incluso a dosis bajas, con un uso prolongado de las mismas, independientemente de la PTHi. En nuestro estudio, los pacientes del grupo tratados con hidroclorotiacida (50 mg/día), no sólo presentan una disminución de la calciuria en 24 h y del cociente calcio/creatinina y calcio/citrato, sino que además tienen una mejoría en la densitometría ósea, es decir, no sólo frenan la pérdida de densidad mineral ósea, sino que aumentan la mineralización ósea. A largo plazo, como demuestran algunos estudios²⁴⁰ son capaces incluso de reducir el riesgo de fractura ósea por osteoporosis. Es cierto que son fármacos con algunos efectos adversos²⁴¹ como la presencia de hipotensión y alteraciones metabólicas (fundamentalmente hipopotasemia, hiperuricemia e hipocitraturia). En nuestro estudio se ha visto un ligero aumento del ácido úrico pero sin llegar a niveles patológicos, no obstante conviene un seguimiento de estos pacientes.

En ocasiones, el uso en solitario de tiacidas no es suficiente, porque se ha demostrado que un porcentaje elevado de pacientes con litiasis renal cálcica recidivante presenta osteopenia/osteoporosis²⁴²⁻²⁴⁴, que podrían beneficiarse del tratamiento con un fármaco antiresortivo. Los bifosfonatos son un grupo terapéutico de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis²⁴⁵, aunque no está exento de efectos adversos, uno de los más graves la osteonecrosis de la mandíbula. Sin embargo, en nuestro estudio no se han presentado efectos adversos reseñables con alendronato tras 2 años de tratamiento ni en pacientes del grupo 1 ni grupo 2. Además de los efectos antiresortivos sobre el hueso y la consiguiente mejoría de la densidad mineral ósea, los bifosfonatos pueden reducir el riesgo de formación de litiasis cálcica^{246, 247} y prevenir la hipercalciuria²⁴⁸. Estos hechos se ponen de manifiesto en los pacientes del grupo tratado únicamente con alendronato, en los que además de una mejoría en la densidad mineral ósea y descenso en marcador de resorción ósea se produce una disminución discreta de la calciuria y cociente calcio/citrato. Parece por tanto, que en el tratamiento de la litiasis

cálcica asociada con pérdida de densidad mineral ósea se abre un nuevo horizonte en el que los bifosfonatos tienen cabida no sólo en la mejoría de la densidad mineral ósea sino también en el descenso de la calciuria. Es por ello, que algunos estudios han analizado previamente el efecto de estos fármacos solos o en combinación con tiacidas, observando que con la combinación se disminuye más la calciuria y hay una mejoría de la densidad mineral ósea al menos no inferior al tratamiento en solitario con bifosfonatos^{233, 249}. En nuestro estudio, los pacientes del grupo 2 tratados con combinación obtienen una mejora de la densidad mineral ósea similar al grupo 1 (alendronato solo) y un descenso similar en la calciuria que los pacientes del grupo 3 (tratados solo con hidroclorotiazida). Se produce por tanto un efecto sinérgico potenciador de los dos fármacos, ya que la tiacida realiza una acción similar a la administración de calcio y vitamina D²⁵⁰ y además de aumentar la disponibilidad de calcio sérico para facilitar la acción del bifosfonato también tiene un efecto potenciador de la formación ósea. Por su parte, el bifosfonato precisa de una disponibilidad de calcio suficiente para llevar a cabo su acción, por lo que en este caso, en lugar de ser administrado de forma oral, es reabsorbido por la tiacida en el túbulo renal, de ahí el efecto beneficioso de la combinación de estos dos fármacos.

Nos planteamos, al igual que Stoermann²⁵¹, que la litiasis renal cálcica puede ser una enfermedad ósea y en estos casos el tratamiento de la enfermedad litiásica se debe considerar según la densidad mineral ósea, edad, sexo y excreción urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico y citrato^{252,253}

En este estudio observamos como a pesar del aporte de calcio en la dieta, en el grupo tratado con Alendronato sódico se produce elevación de la PTHi y vitamina-D con tendencia posterior a niveles basales, efecto que no se observa en los pacientes tratados con Hidroclorotiazida asociada a Alendronato sódico. Las tiacidas reducen los niveles de PTHi y la resorción ósea, pueden estimular la acción de los osteoblastos e inhibir la acción de los osteoclastos²⁵⁴.

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

hipercalcemia ($p=0.0008$). En otro estudio, los autores observan como la eliminación diferida de los fragmentos litiasicos residuales tras la aplicación renal de ondas de choque es mayor en el grupo de pacientes tratados con tiazidas, especialmente si estos presentan hipercalcemia (chi-cuadrado experimental de 20.61, $p < 0.0001$)²⁵⁵

El efecto hipocalcémico de las tiazidas en tratamientos prolongados (18-24 meses) puede tener una acción limitada con posible retorno de la calcemia en algunos casos a niveles previos al tratamiento, sobre todo en las hipercalcemias absortivas, Fernández y cols. han observado este efecto limitante en el 25% de los pacientes con recuperación posterior de la acción hipocalcémica²⁵⁵ a partir de los 24 meses y sin necesidad de “vacaciones terapéuticas”.

En nuestro estudio, los pacientes del grupo tratados con hidroclorotiazida (50 mg/día), no sólo presentan una disminución de la calcemia en 24 h y del cociente calcio/creatinina, sino que además tienen una mejoría en la densitometría, es decir, no sólo frenan la pérdida de densidad mineral ósea, sino que aumentan la mineralización ósea.

Otros autores han observado que en pacientes con resorción ósea aumentada e hipercalcemia el tratamiento con alendronato sódico normaliza los marcadores de resorción ósea y la calcemia, de forma significativa, y el índice de formación de oxalato y fosfato cálcico^{256,257}

Audran, M. y Zancheta, J.R. detectan osteopenia hasta en el 55% de los pacientes con hipercalcemia^{258,259} con $RR= 0.52$, $p < 0.001$, y otros autores observan como enfermos con hipercalcemia y litiasis presentan osteopenia y osteoporosis, 54% y 14% respectivamente^{258,260}. Esta relación no es específica de pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo, si no que también se produce en casos de acidosis metabólica, hipercalcemia renal, hipofosfatemia²⁶⁰

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 hipercalcemia no dietética en la menopausia se relaciona con litiasis urinaria y osteopenia²⁶¹, 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. han observado que el 38% presentan hipofosfatemia, asociada a hipercalciuria en el 72% que corresponde al 24% de los enfermos con litiasis urinaria, Yamakawa y cols. confirman la relación significativa entre alteración del metabolismo del fosfato²⁶², osteopenia y litiasis, $p < 0.001$.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno²⁶³. El pirofosfato es la forma más simple del fosfato, Fleisch en 1968 demostró que el pirofosfato inorgánico inhibe la precipitación del fosfato cálcico. Su vida media plasmática es de una hora, pero su permanencia una vez captado por el hueso es de años²⁶⁴, ya que no son susceptibles de degradación enzimática por las pirofosfatasas óseas.

La diferencia entre los diferentes bifosfonatos está en el margen de seguridad entre su efecto inhibitor de la resorción ósea y el efecto inhibitor de la mineralización, su aplicación más difundida ha sido como inhibidores de la resorción ósea²⁶⁵.

Parece por tanto, que en el tratamiento de la litiasis cálcica asociada con pérdida de densidad mineral ósea se abre un nuevo horizonte en el que los bifosfonatos tienen cabida no sólo en la mejoría de la densidad mineral ósea sino también en el descenso de la calciuria²⁶⁶. Es por ello, que algunos estudios han analizado previamente el efecto de estos fármacos solos o en combinación con tiacidas^{267,268}, observando que con la combinación se disminuye más la calciuria y hay una mejoría de la densidad mineral ósea al menos no inferior al tratamiento en solitario con bifosfonatos^{183,269}.

Aunque este estudio tiene limitaciones importantes por tratarse de un estudio no controlado, con un número limitado de pacientes y grupos no idénticos, aporta datos relevantes sobre las modificaciones metabólicas y óseas del tratamiento combinado de hidroclorotiacida + alendronato en pacientes con litiasis cálcica recidivante. No obstante, estos datos deben corroborarse en estudios prospectivos aleatorizados a más largo plazo que además permitan evaluar adecuadamente efectos adversos tardíos.

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con tiacidas en pacientes con litiasis renal e hipercalciuria, produce una disminución significativa de la calciuria en 24 h y del cociente calcio/creatinina y calcio/citrato
2. El tratamiento con tiacidas además de descender la calciuria produce una mejoría de la densidad mineral ósea, aunque no en el mismo rango que el tratamiento con alendronato sódico.
3. El tratamiento con bifosfonatos en pacientes con litiasis renal e hipercalciuria, produce una disminución significativa de la calciuria en 24 h y del cociente calcio/creatinina y calcio/citrato, aunque no en el mismo rango que el tratamiento con tiacidas.
4. El tratamiento con bifosfonatos en pacientes con litiasis renal e hipercalciuria, produce una mejoría significativa de la densidad mineral ósea a nivel de columna y cadera.
5. El Alendronato sódico produce mayor descenso de los marcadores de remodelado óseo, Betacrosslaps y osteocalcina, que la Hidroclorotiacida.
6. El tratamiento combinado con Alendronato sódico + hidroclorotiazida obtiene mejores resultados en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante y pérdida de densidad mineral ósea, con efectos beneficiosos y sinérgicos sobre ambas patologías, mayor descenso de la calciuria, cociente calcio/creatinina y calcio/citrato, y mayor mineralización ósea.
7. La Hidroclorotiacida y Alendronato sódico, solos o asociados, tienen efecto beneficioso sobre la actividad litogénica renal en pacientes con hipercalciuria y/o pérdida de densidad mineral ósea.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Curham GC, Willet WC, Rimm EB y cols. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1568-73.
- 2.- Dretler SP, Coggins CH, Mc Iver, MA y cols. The physiologic approach to renal tubular acidosis. *J Urol.* 1969; 102: 665-9.
- 3.- Lloyd SE, Pearce SE, Fisher SE y cols. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature.* 1996; 379: 445-9.
- 4.- Fetter TL, Zimskind PD. Statistical analysis of patients with urinary calculi. *JAMA.* 1961; 186: 21.
- 5.- 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.
- 6.- Prince CL, Scardino PL. A statistical analysis of ureteral calculi. *J urol.* 1960; 83: 561-5.
- 7.- Malek RS; Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. *J Urol.* 1975; 113: 545-51.
- 8.- 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.
- 9.- Liao LL, Richardson KE. The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys.* 1972; 153: 438-48.

- 10.- Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974; 1: 181-212.
- 11.- Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 376-80.
- 12.- Van Aswegen CH, Hurter P, Van der Merwe Cay cols. The relationship between total urinary testosterone and renal calculi. *Urol Res.* 1989; 17: 181-83.
- 13.- 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: 237-42.
- 14.- 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: 750-55.
- 15.- Lancina JA, Novas S, Rodríguez-Rivera J y cols. Lithogenic metabolic profile related to gender in patients with calcium-containing urinary Stones. *Braz J Urol* 2011; 27: 423-21.
- 16.- Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S y cols. Incidencia y prevalencia de la litiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007; 31: 511-20.
- 17.- Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet.* 1975; 1: 1063-65.
- 18.- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB y cols. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 240-7.

- 19.- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB y cols. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New Eng J Med* 1993; 328: 833-8.
- 20.- Parmar MS. Kidney stones. *BMJ*. 2004; 328: 1420-24;
- 21.- Fuss M, Pepersack T, Bergman P y cols. Low calcium diet in idiopathic urolithiasis: a risk factor for osteopenia as great as in primary hyperparathyroidism. *Br J Urol*. 1990; 65: 560-63.
- 22.- Curhan GC, Willet WC, Speizer FE y cols. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting risk for kidney in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-504.
- 23.- Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 2007;178: 2191-6.
- 24.- Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 1191-4.
- 25.- 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.
- 26.- Parmar MS. Kidney stones. *BMJ*. 2004; 328: 1420-24.;
- 27.- Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002; 346: 77-84.

- 28.- Kang DE, Sur RL, Haleblan GE y cols. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol*. 2007; 177: 1358-62.
- 29.- Koff SG, Paquette EL, Cullen J y cols. 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: 1013-6.
- 30.- Qiang W, Ke Z. Water for preventing urinary calculi. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD004292.
- 31.- Colussi G, De Ferrari ME, Brunati C y cols. Medical prevention and treatment of urinary stones. *J Nephrol*. 2000; 13: 65-70.
- 32.- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int*. 1990; 37: 51-6.
- 33.- Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL y cols. 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: 782-7.
- 34.- Hess B, Nakagawa Y, Parks JH y cols. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. *Am J Physiol*. 1991; 260: 569-78.
- 35.- Shiraga H, Min W, VanDusen WJ y cols. 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: 426-30.

- 36.- Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10 Suppl 14: S385-8.
- 37.- Malek RS, Boyce WH. Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. *J Urol.* 1977; 117: 336-41.
- 38.- Meyer JL. Nucleation kinetics in the calcium oxalate-sodium urate monohydrate system. *Invest Urol.* 1981; 19: 197-201.
- 39.- Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA y cols. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. *Arch Esp Urol.* 2006; 59: 583-594.
- 40.- Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL y cols. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 29-33.
- 41.- Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 188-192.
- 42.- Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U y cols. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology.* 2010; 76: 238-241.
- 43.- 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.

- 44.- Williams HE, Smith LH Jr. Disorders of oxalate metabolism. *Am J Med.* 1968; 45: 715-35.
- 45.- Chadwick VS, Modha K, Dowling RH. Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N Engl J Med.* 1973; 289: 172-6.
- 46.- 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.
- 47.- Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975; 1: 930-2.
- 48.- Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13: 257-66.
- 49.- Pak CY. Citrate and renal calculian update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 371-7.
- 50.- Jack M. Zuckerman JM, Dean G. Assimios DG. Hypocitraturia. *Pathophysiology and Medical Management. Rev Urol* 2009; 11: 134-44.
- 51.- Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, Jovicic S y cols. The most important factor for active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Med Pregl.* 2007; 60: 117-120.
- 52.- Preminger GM, Baker S, Peterson R. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lith Stone Dis.* 1989; 1: 22-5.
- 53.- Wikström B, Backman U, Danielson BG y cols. Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers. A proposal for clinical classification and investigation. *Klin Wochenschr.* 1983; 61: 85-90.

- 54.- Berg C, Tiselius HG. The effect of pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol* 1986; 12: 59-61.
- 55.- Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 424-31.
- 56.- Sharma RN, Shah I, Gupta S y cols. Thermogravimetric analysis of urinary stones. *Br J Urol.* 1989; 64: 564-6.
- 57.- Nemoy NJ, Staney TA. Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones". *JAMA.* 1971; 215: 1470-6.
- 58.- Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol.* 1984; 132: 365-6.
- 59.- Vela R. Control farmacológico del cólico nefrítico. *Bol Fund Jiménez Díaz,* 1982; 1: 47-52.
- 60.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T y cols. 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.
- 61.- Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH y cols. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1422-5.
- 62.- Conte A, Grases F, Costa A. Dieta, intoxicaciones y fármacos litógenos. En: Lancina JA, Arrabal M, editores. *Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria.* Vision Net. 2004. 172-90.

- 63.- Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 255-68.
- 64.- Borghi L, Meschi T, Schianchi T y cols. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 1051-64.
- 65.- Seltzer MA, Low RK, McDonald M y cols. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1996; 156: 907-9.
- 66.- Kessler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1020-3.
- 67.- 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: 765-8.
- 68.- Rotily M, Léonetti F, Iovanna C y cols. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000; 57: 1115-23.
- 69.- Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int.* 2003; 91: 758-67.
- 70.- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P y cols. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol.* 2001; 40: 362-71.
- 71.- 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: 158-68.

- 72.- Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol.* 1978; 235: 492-506.
- 73.- Lycklama A, Nijeholt GA, Tan HK y cols. Metabolic evaluation in stone patients in relation to extracorporeal shock wave lithotripsy treatment. *J Urol.* 1991; 146: 1448-78
- 74.- Tiselius HG, Larsson L, Hellgren E. Clinical results of allopurinol treatment in prevention of calcium oxalate stone formation. *J Urol.* 1986; 136: 50-3.
- 75.- 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.
- 76.- Fernández-Treguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pigarrón M y cols. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E47-51.
- 77.- Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML y cols. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int.* 1995; 56: 206-9.
- 78.- Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. In: Favus MJ, editor. *primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. 46-57.
- 79.- Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH y cols. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003; 349: 327-34.

- 80.- Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 97-104.
- 81.- Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. *Osteoporos Int.* 2003; 14: S1-S2.
- 82.- Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling?. *Bone.* 2004; 35: 1-3.
- 83.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337-42.
- 84.- Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med.* 2005; 83: 170-79.
- 85.- NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-50.
- 86.- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA.* 2001; 285: 785-95.
- 87.- Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004; 2: 97-100.
- 88.- 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. 21-4.
- 89.- Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C y cols. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 581-9.

- 90.- World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
- 91.- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359: 1761-7.
- 92.- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. *Anal Med Int*. 2006; 23: 1-3.
- 93.- Cummings S, Kelsey J, Nevitt M y cols. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985; 7: 178-208.
- 94.- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C y cols. 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.
- 95.- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL y cols. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 86-8.
- 96.- Moro Álvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. *Rev Clin Esp*. 2010; 210: 342-9.
- 97.- 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: 2445-8.

- 98.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H y cols. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1935-408.
- 99.- Díaz Curiel M, Turbí C, Rapado A y cols. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 1997; 6: 129-32.
- 100.- Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW y cols. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 796-802.
- 101.- Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209 Supl 1: 10-4.
- 102.- Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C y cols. 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: 650-3.
- 103.- Naves Díaz M. Fracturas por osteoporosis en la mujer española. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 413-4.
- 104.- Kanis JA, Johnell O, Oden A y cols. 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: 1033-46.
- 105.- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH y cols. Screening for post-menopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 529-41.

- 106.- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 1998; 10: S001-80.
- 107.- Kanis JA, Johnell O, Oden A y cols. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 385-97.
- 108.- Ebeling PR. Androgens and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17: 284-92.
- 109.- Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N y cols. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ.* 2000; 162: 1289-94.
- 110.- Lydick E, Cook K, Turpin J y cols. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998; 4: 37-8.
- 111.- Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkisn Carranza F. Escalas de riesgo de osteoporosis. *REEMO.* 2005; 14: 81-5.
- 112.- Martínez-Aguilá D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A y cols. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1307-12.
- 113.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002; 359: 1841-50.

- 114.- Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999; 45: 1353-8.
- 115.- 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. 143-5.
- 116.- 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: 763-73.
- 117.- Melton LJIII. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res. 1995; 10: 175-7.
- 118.- 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 Sheffield. 2008.
- 119.- Grampp S, Genant HK, Mathur A y cols. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. J Bone Miner Res. 1997; 12: 697-711.
- 120.- 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: 589-97.
- 121.- Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. Rev Esp Enf Metab Oseas. 1993; 2: 41-4.

- 122.- Carranza Lira S, Rosas M, Murillo A y cols. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors. *Int J Fertil Womens Med.* 2002; 47: 22-5.
- 123.- Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 2006; 119 4 Supl 1: S3-11.
- 124.- Sosa Henríquez M. Fisiopatología y epidemiología de la fractura de cadera. *Osteoporos Aten Primar.* 1997; 3: 5-7.
- 125.- Hernández JL, Marín F, González-Macías J y cols. 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: 357-65.
- 126.- Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Am Fam Physician.* 2004; 69: 139-40.
- 127.- Tabensky A, Duan Y, Edmonds J y cols. 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: 1101-7.
128. Del Pino Montes J, Corral Gudino L, Montilla Morales y cols. Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209 Supl 1: 23-8.
- 129.- National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington; 2008. Disponible en: http://www.nof.org/professionals/clinicianguidesguide_fomr.asp

- 130.- Ross PD, Genant HK, Davis JW y cols. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1993; 3: 120-6.
- 131.- Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp.* 2009; 209 Supl 1: 15-22.
- 132.- Lachman E, Whelan M. The Roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology.* 1937; 26: 165-77.
- 133.- Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ y cols. Can radiologist detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol.* 1994; 49: 118-22.
- 134.- Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria.* 1996; 1: 11-5.
- 135.- 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.
- 136.- 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. 160-9.
- 137.- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C y cols. 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.

- 138.- Genant HK, Jergas M, Palermo L y cols. 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: 984-96.
- 139.- Sornay-Rendu E, Allard C, Muñoz F y cols. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1262-9.
- 140.- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254-9.
- 141.- Genant HK, Engelke K, Fuerst T y cols. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: x707-30.
- 142.- Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4215-22.
- 143.- Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int.* 2004; 15: 847-54.
- 144.- Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 159-79.
- 145.- 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.

- 146.- Blake CM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 267-88.
- 148.- Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 517-25.
- 149.- Maggi S, Noale M, Giannini S y cols. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPO study. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 237-44.
- 150.- Njeh CF, Hans D, Li J y cols. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 1051-62.
- 151.- 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: 1678-86.
- 152.- Garn SM, Poznanski AK, Nagy JM. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology.* 1971; 100:509-18.
- 153.- Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1683-704.
- 154.- 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.* 6^a ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006; p. 127-33.

- 155.- Delmas PD, Eastell R, Garnero P y cols. 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.
- 156.- Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey.* 2008; 5: 84-102.
- 157.- Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y y cols. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 792-801.
- 158.- Navarro Casado L, Blázquez Cabrera JA, del Pino Montes J y cols. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en la mujer postmenopáusica reciente: estudio longitudinal a dos años. *Med Clin (Barc).* 2008; 131: 333-8.
- 159.- Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H y cols. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 97-104.
- 160.- Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd y cols. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 467-80.
- 161.- Body JJ. Management of primary osteoporosis. *Acta Clin Belg.* 2002; 57: 277-83.
- 162.- Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health.* 1994; 114: 265-9.

- 163.- Geusens P, Milisen K, Dejaeger E y cols. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9: 101-6.
- 164.- Reid IR, Mason B, Horne A y cols. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002; 112: 343-7.
- 165.- Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209 Supl 1: 41-7.
- 166.- Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Vitamina D: más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2008; 208: 173-4.
- 167.- 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.
- 168.- 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: 3241-2.
- 169.- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH y cols. 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: 637-45.
- 170.- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K y cols. 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: 267-76.

171.- Mondelo N. Evaluación experimental de bifosfonatos: Aspectos básicos y regulatorios. Actualiz Osteología. 2006; 2: 93-103.

172.- Van Poznak C. The use of biphosphonate in patients with breast cáncer. Cancer Control Joal. 2002; 9: 480-9.

173.- Adrover Rigo M, Juste Díez de Pinos JL, Tuset Creus M y cols. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. Farm Hosp. 2000; 24: 74-82.

174.- Williams KR. The biphosphonates story: from detergents to bone disease. J Chem Educ. 2004; 81: 1406-7.

175.- Dempster DW, Bolognese MA. Ibandronate: the evolution of a once-a-month oral therapy for postmenopausal osteoporosis. J Clin Densitom. 2006; 9: 58-65.

176.- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE y cols. The effects of parathyroid hormone and alendronato alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003; 349: 1207-15.

177.- Meunier PJ, Roux C, Seeman E y cols. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004; 350: 459-68.

178.- Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A y cols. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. Ann Intern Med. 2003; 139: 476-82.

- 179.- Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY y cols. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 4-9
- 180.- LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M y cols. 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.
- 181.- Rifkin WD. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2390-1.
- 182.- *Miguel Jaimes, *Henrique Duque de Miranda Chaves Netto; ***Sergio Olate; ***Maria das Graças Alfonso Miranda Chaves; & *José Ricardo de Albergaria Barbosa. Biphosphonate and Jaws Osteonecrosis. Considerations About of Treatment *Int. J. Morphol.* 2008; 26(3):243-51
- 183.- Miguel Angel Arrabal-Polo, Salvador Arias-Santiago, Tomas de Haro-Muñoz, Adriana Lopez-Ruiz, Jacinto Orgaz-Molina, Samuel Gonzalez-Torres, Armando Zuluaga-Gomez, and Miguel Arrabal-Martin. Effects of Aminobisphosphonates and Thiazides in Patients With Osteopenia/ Osteoporosis, Hypercalciuria, and Recurring Renal Calcium Lithiasis. *Urology.* 2013; 81 (4):731-7
- 184.- Watts, N.B.: "Pharmacology of agents to treat osteoporosis. Bisphosphonates. Mechanism(s) of action". Favus, M.J. ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, pag. 278-83. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1999

- 185.-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
- 186.-Arrabal-Martín M, Gutiérrez Tejero F, Zuluaga Gómez A. Síndrome hipercalcémico, litiasis urinaria y enfermedades óseas. “in” Lancina Martín JA, Arrabal Martín M. Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria, pag. 15-50. Editorial Visión Net. Madrid, 2004.
- 187.- 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(4):537-45
- 188.- Bone HG 3rd, Zerwekh JE, Britton F, Pak CY. J Urol. Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. J Urol. 1979; 121(5):568-71
- 189.- 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(5):269-77
- 190.- 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(4):430-7

- 191.- 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.* 2004;32(3):223-8
- 192.- Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int.* 1999; 55(1):234-43
- 193.- 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 amino-bisphosphonate alendronate. *Medicina (B Aires).* 1997; 57 Suppl 1:45-8
- 194.- Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML, Pak CY. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(4):655-62
- 195.- 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; 67:378-83
- 196.- 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.
- 197.- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 2215-2220
- 198.- Cachat, F.; Barbey, F.; Daudon, M.: "Medical treatment of urinary lithiasis". *Rev. Med. Suisse Romande.* 2004; 124: 461-7

- 199.- Fernández, A.; Arrabal, M.; García, M.J. y cols.: “The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis”. *Actas Urol Esp.* 2006; 30: 30512
- 200 C.Y.: “Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis”. *J. Endourol.* 1999; 13: 67986
- 201 Tiselius, H.G.: “Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease”. *BJU Int.* 2001; 88:15865
- 202 Polo, M.A. y cols.: “Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides”. *Urology.* 2006; 68: 956-62
- 203 Suarez Fernandez, C.; Ruilope Urioste, L.M.: “Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis”. *An Med Interna.* 1996; 13:401-7
- 204 Legroux-Gerot, I.; Catanzariti, L.; Marchandise, X. y cols.: “Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics”. *Joint Bone Spine.* 2004; 71: 51-8
- 205 Jackson, R.D.; Lacroix, A.Z.: “Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures”. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 669-75
- 206 Antonio Fernández Rodríguez, Miguel Arrabal Martín, María José García Ruiz, Tomás de Haro Muñoz y Armando Zuluaga Gómez. Efecto de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica. *Arch Esp Urol.* 2001; 54(9):1.047-1.054
- 207.- Francisco R. Spivacow, Elisa E. del Valle, Jose R. Zancheta. Litiasis renal modificaciones bioquímicas durante el seguimiento *MEDICINA (Buenos Aires)* 2006; 66: 201-205

- 208.- Costanzo, L.S.; Weiner, I.M.: "On the hypocalciuric action of chlorothiazide." J. Clin. Invest.1974; 54: 62833
- 209 .- Yendt, E.R.; Cohaim, M.: "Prevention of calcium stones with thiazides." Kidney Int. 1987; 13: 39703
- 210.- Laerum, E.: "Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis." Scand. J. Urol. Nephrol. 1984; 18: 143-9
- 211.- Nicar, M.J.; Peterson, M.; Pak, C.Y.C.: "Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazides therapy of calcium nephrolithiasis." J. Urol. 1987; 137:1114-21
- 212.- Preminger, G.M.; Pak, C.Y.C.: "Eventual attenuation of hypercalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria." J. Urol.1987; 137: 1104-9
- 213.- Arrabal, M.; Lancina, A.; García, M. Eds.: "Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria." Madrid ENE Ediciones SA, 1990, p. 92.
- 214.- Arrabal-Polo MA, Del Carmen Cano-García M, Canales BK, Arrabal-Martín M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 2014 Nov;24(6):633-8.
- 215.- Audran M, Erick L: Hypercalciuria. *Joint Bone Spine.* 2000; 67: 509-15
- 216-. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol* 1996;16:389-97.
- 217.- Muley Alonso R. Evaluación del enfermo con litiasis urinaria. *Rev Esp Pediatr* 1993;49:91-4.

- 218.- 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(4):430-7
- 219.- 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.
- 220.- 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*. 201; 45:244-9
- 221.- Bordier, P.; Ryckewart, A. ; Gueris, J. y cols.: “On the pathogenesis of so called idiopathic hypercalciuria”. *Am. J. Med*. 1977; 63: 398-94
- 222.- Cachat, F.; Barbey, F.; Daudon, M.: “Medical treatment of urinary lithiasis”. *Rev. Med. Suisse Romande*. 2004; 124: 461-8
- 223 .- Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J*. 2006; 5: 23.
- 224.- Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 1209-18.
- 225.- Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am*. 2013; 40: 21-30.

- 226.- Wolfgram DF, Gundu V, Astor BC, Jhagroo RA. Hydrochlorothiazide compared to chlorthalidone in reduction of urinary calcium in patients with kidney stones. *Urolithiasis*. 2013; 41: 315-22.
- 227.- 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.
- 228.- Laroche M, Mazières B. Beneficial effect of a thiazide diuretic on bone mineral density in male osteoporosis with hypercalciuria. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16: 109-10.
- 229.- Suárez Fernández C, Ruilope Urioste LM. Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis. *An Med Interna*. 1996; 13: 401-6.
- 230- Yasui T, Niimi K, Hirose M. New therapy using bisphosphonate for urolithiasis. *Clin Calcium*. 2011; 21: 1511-5.
- 231.- Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int*. 1999; 55: 234-43.
- 232.- 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*. 2004; 32: 223-8.
- 233.- M.^a J. Moyano, M.^a J. Gómez de Tejada, R. García Lozano, R. Moruno, R. Ortega, V. Martí, R. Sánchez Palencia, M. J. Miranda, A. Palma y R. Pérez Cano. Alteraciones en el metabolismo mineral óseo en pacientes con urolitiasis de repetición

y polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D. Resultados preliminares

Nefrologia.2007;27:694-703

234.- Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol.* 2011; 43: 813-9.

235.- Ceylan K, Topal C, Erkok R, Sayarlioglu H, Can S, Yilmaz Y et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1034-8.

236.- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 516-26.

237.- Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000; 109: 362-70.

238.- Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med.* 2001; 250: 51-6.

239.- 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.* 2004; 71: 51-5.

- 240.- Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *J Intern Med.* 2015. doi: 10.1111/joim.12397.
- 241.- Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 177: 1238-43.
- 242.- Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011; 108: 1903-8.
- 243.- Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Incidence of osteoporosis in patients with urolithiasis. *Med Arch.* 2014; 68: 335-8.
- 244.- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int.* 2004; 72 Suppl 1: 17-9.
- 245.- Gosch M, Kammerlander C, Nicholas JA. Treatment of osteoporosis in older adults. *Panminerva Med.* 2014; 56: 133-43.
- 246.- Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T 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.
- 247.- Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Rittweger J, Felsenberg D, Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1771-8.

- 248.- Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML, Pak CY. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 655-62.
- 249.- 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.
- 250.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79: 393-403.
- 251- Stoermann Chopard C, Jaeger P. Is kidney stone a bone disease?. *Rev Med Suisse.* 2009; 5: 1314-7.
- 252.- 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.
- 253.- 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.
- 254- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011;79(4):393-403.
- 255- Fernández, A.; Arrabal, M.; García, M.J. y cols.: “The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis”. *Actas Urol. Esp.* 2006; 30: 305-12

- 256.- 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 amino-bisphosphonate alendronate. *Medicina (B Aires)*. 1997; 57(Suppl 1):45-8
- 257.- Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML, Pak CY. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res*. 1995;10(4):655-62
- 258.- Audran, M.; Bataille, P.; Sebert, J.L. y cols.: "Bone density in idiopathic hypercalciuria in men. Study by dual photon absorptiometry, Xray computed tomography and histomorphometry". *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic*. 1991; 58: 747-53
- 259- Zanchetta, J.R.; Rodriguez, G.; Negri, A.L. y cols.: "Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis". *Nephron*. 1996; 73: 557-63
- 260.- Caudarella, R.; Vescini, F.; Buffa, A. y cols. "Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors". *J. Nephrol*. 2003; 16: 260-8
- 261- Tsuji, H.; Umekawa, T.; Kurita, T. y cols.: "Analysis of bone mineral density in urolithiasis patients". *Int. J. Urol*. 2005; 12: 335-40
- 262- Yamakawa, K.; Kawamura, J.: "Analysis of hypophosphatemia in calcium nephrolithiasis". *Mol. Urol*. 2000; 4: 365-41
- 263.- Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2014. ISBN 978-90-79754-65-6.
- 264.- Humphreys R.M, Shah O, Taneja S.S. Multidisciplinary Management of Urinary Stone Disease. *Urologic clinics*. 2013; 40(1): 115-128

- 265.- Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. *Med Clin (Barc)*. 2015; 28:342-8.
- 266.- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, Türk C. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015; 67(4):750-63.
- 267.- Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *J Intern Med*. 2015; 30:465-73
- 268.- Sfoungaristos S¹, Gofrit ON, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. *Expert Opin Pharmacother*. 2015
- 269.- 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