

Primera Parte: Estudio Metabólico del Paciente con Litiasis Renal

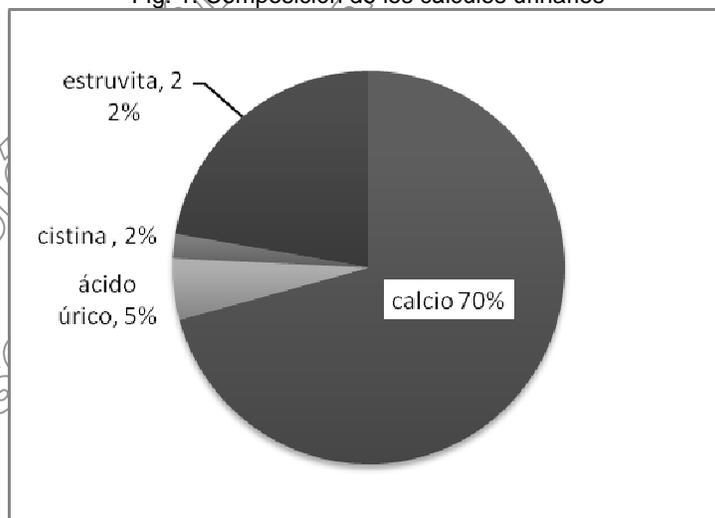
Introducción

La litiasis renal es la tercera patología más frecuente del árbol urinario, con una prevalencia de entre 5% y 10% según las diferentes series. Suele presentarse con mayor frecuencia en la tercera y cuarta década de la vida y en el sexo masculino.

La presentación clínica es muy variable, desde formas asintomáticas (como hallazgo casual en estudios por imágenes), infecciones recurrentes del tracto urinario, hematuria, hasta la formación de grandes litos que obstruyen la vía urinaria con franco deterioro de la función renal. Debido a que se trata de una patología clásicamente recurrente (tasa de recidiva del 50%), la intervención médica debe orientarse a la prevención, ya sea primaria o secundaria.

Los litos están formados por un núcleo orgánico (mucoproteínas) sobre el cual precipitan los cristales. Éstos se clasifican en calcáreos (cristales de oxalato de calcio [los más frecuentes], fosfato de calcio o mixtos) que representan la gran mayoría, y no calcáreos (uratos, estruvita o cistina). En cuanto a la fisiopatología, se trata de un delicado equilibrio entre solutos, volumen y pH urinario y factores que inhiben la cristalización (citrato, magnesio).

Fig. 1. Composición de los cálculos urinarios



Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	30/10	14/11

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Página 2 de 14

La evaluación del paciente con litiasis renal incluye tres aspectos fundamentales:

- Historia personal y familiar en busca de factores predisponentes y hábitos modificables
- Evaluación nefrourológica y del lito (en caso de ser eliminado)
- Estudio metabólico

1. Antecedentes Personales

Es importante evaluar si se trata del primer episodio de litiasis o si se está frente a enfermedad recidivante. Se indaga acerca de antecedentes de infecciones urinarias a repetición. En caso de haber sufrido episodios previos de cólico renal, se investiga si fue eliminado el lito y en este caso, si fue analizado.

Enfermedades Relevantes que Pueden Predisponer a la Formación de Litiasis Renal
Hipercalciuria / hipercalcemia (hiperparatiroidismo, tumores productores de péptidos relacionados con la parathormona [PTHrp])
Gota
Obesidad, insulinorresistencia, diabetes
Síndrome de malabsorción
Diarreas crónicas
Acidosis tubular renal

Fármacos que Predisponen a la Formación de Litiasis Renal
Antiácidos con calcio (debido al aporte de calcio y al cambio en el pH urinario)
Furosemida (aumenta la excreción de calcio)
Calcitriol (en exceso, hipercalciuria)
Topiramato, acetazolamida (cambio del pH urinario)
Salicilatos, probenecid (hiperuricosuria)
Aciclovir, triamtireno, indinavir, sulfadiazina (precipitación del mismo fármaco)

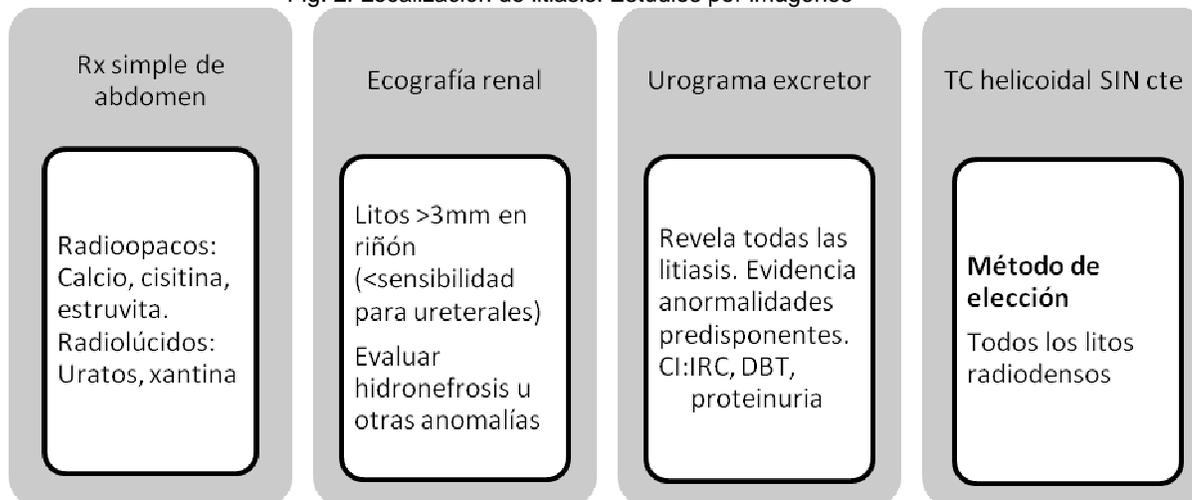
Finalmente, cabe destacar la importancia de los hábitos dietarios del paciente. El principal factor de riesgo para la recidiva es una inadecuada ingesta de líquidos, predisponiendo a orinas más concentradas con mayor probabilidad de cristalización de los litos. El exceso de sodio en la dieta, con la consiguiente hipernatriuria, predispondría a mayor eliminación urinaria de calcio. Se ha demostrado que dietas pobres en calcio tienen mayor riesgo de litiasis renal. Un posible mecanismo sería la unión del calcio al oxalato dietario a nivel intestinal, con menor absorción de este último y, por ende, su excreción urinaria. Es posible que los productos lácteos contengan además otros productos antilítogénicos.

El consumo de proteínas de origen animal genera una carga ácida que aumenta la excreción urinaria de calcio y ácido úrico y reduce la de citrato.

2. Evaluación Nefrourológica

Todo paciente con litiasis renal requiere evaluación nefrourológica, con el fin de enfocar el dolor, localizar los litos y definir la conducta a seguir.

Fig. 2. Localización de litiasis. Estudios por imágenes



3. Estudio Metabólico

Existe controversia acerca de cuándo indicar el estudio metabólico del paciente con litiasis. Al considerar que en cerca del 90% de los casos se encuentra una alteración metabólica que predispone a la formación de litiasis, se cree que se debe evaluar a todo paciente, aún desde el primer episodio. Asimismo, el estudio metabólico inicial debe ser lo más exhaustivo posible con la finalidad de identificar el trastorno etiopatogénico y adecuar una terapéutica específica que evite la recurrencia.

Entonces, el objetivo del estudio metabólico es descartar patologías asociadas con exceso de soluto (fundamentalmente hipercalciuria) o disminución de inhibidores de la cristalización (hipomagnesuria, hipocitraturia).

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y
Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

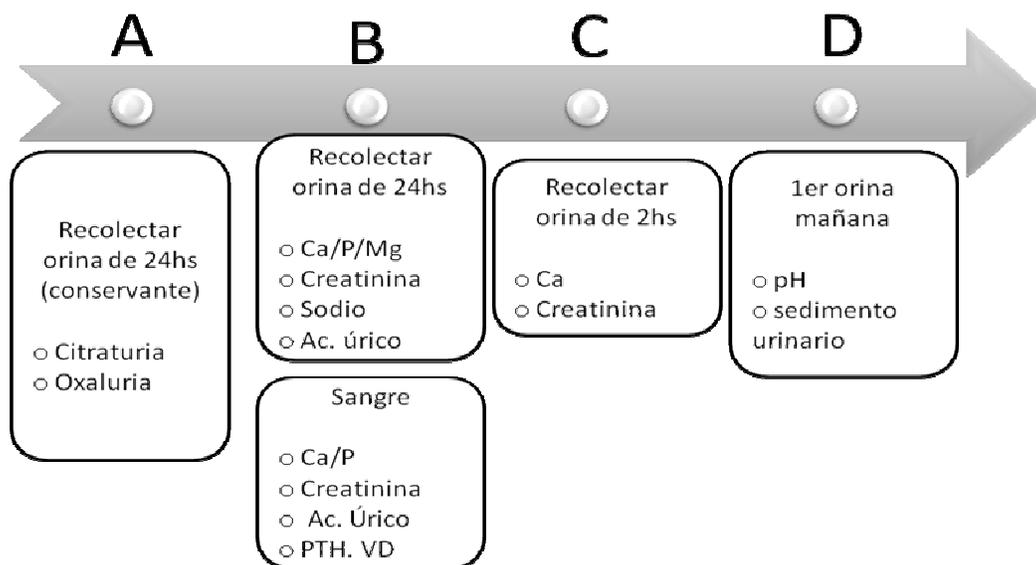
Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Página 4 de 14

Una adecuada evaluación metabólica consta de (figura 3):

- A. Día 1: recolección de orina de 24 horas para citraturia y oxaluria. Esta determinación requiere de la utilización de un conservante. Esta muestra se entregará junto con la muestra del día 2
- B. Día 2: recolección de orina de 24 horas para evaluación fosfocálcica. El día posterior se realizará extracción de sangre para descartar hipercalcemia, alteración de la función renal, hiperuricemia e hiperparatiroidismo primario. Cabe destacar la importancia del valor de vitamina D en la misma muestra en la que se mide PTH para evitar diagnósticos erróneos.
- C. Ayuno (relación calcio/creatinina en orina de 2 horas): esta relación permite evaluar la calciuria sin la interferencia de la dieta, descartando el componente absorbivo. La muestra se puede obtener el mismo día que entrega la orina de 24 horas, o concurrir un tercer día al laboratorio
- D. En primera orina de la mañana: pH y densidad urinaria. Estas determinaciones se pueden realizar en la muestra de orina de 24 horas del día 2 (entregando por separado la primera orina de la mañana) o en un día diferente.

Fig. 3. Estudio metabólico



VALORES DESEADOS EN ORINA DE 24 HORAS		Objetivo
Volumen	> 2 a 2.5 L	Un bajo volumen urinario se asocia a mayor litiasis
Calcio	< 3.5 a 4 mg/kg Hombre: < 300 mg Mujer: < 250 mg	La hipercalciuria es la principal alteración metabólica hallada en estos pacientes
Ca/creatinina (24 h)	< 0.30	
Ca/creatinina (2 h)	< 0.11	Descarta el componente absorptivo de la hipercalciuria
Sodio	< 180 mEq	Aumenta la excreción de calcio urinario
Acido úrico	Hombre < 750 mg Mujer < 650 mg	Formación de litos de ácido úrico. Los cristales de ácido úrico pueden actuar como núcleo heterogéneo para oxalato de calcio
Oxalato	< 40 mg	
Magnesio	> 70 mg	Inhibidor de la cristalización
Citrato	> 320 mg	Principal inhibidor de la cristalización
RTP	> 85%	Reabsorción tubular de fósforo, influenciada principalmente por PTH (↓RTP en hiperparatiroidismo)
1er ORINA DE LA MAÑANA		
pH	5.5 - 7	↓pH urinario: favorecerá la precipitación de cristales de oxalato de calcio y uratos ↑pH urinario: predispone a la formación de cálculos de fosfato cálcico y estruvita (en este último caso, tener en cuenta la presencia de infecciones del tracto urinario)

La **hipercalciuria** es el trastorno metabólico más frecuentemente hallado en los pacientes con litiasis renal. Ésta puede ser de origen:

- intestinal (por mayor aporte/absorción de calcio): el índice calcio/creatinina en orina de 2 horas será normal
- óseo (por aumento del remodelamiento óseo): aumento de los marcadores de recambio óseo como *crosslaps* séricos y fosfatasa alcalina
- renal (aumento de la filtración o disminución de la reabsorción de calcio)

En la gran mayoría de los casos se trata de hipercalciuria idiopática, ya sea por mayor absorción de calcio a nivel intestinal (lo que generaría una hipercalcemia transitoria, con supresión de la liberación de PTH y, por ende, menor reabsorción renal de calcio) o bien menor reabsorción a nivel renal (esta hipercalciuria generaría una hipocalcemia transitoria)

con hiperparatiroidismo secundario y subsecuente aumento de la resorción ósea, aumentando el riesgo de osteoporosis)

HIPERCALCIURIA	
Intestinal	↓ consumo de P o K ↑ consumo de Ca, Na, proteínas animales, carbohidratos Enolismo
Ósea	Metástasis osteoclásticas. Mieloma múltiple Hiperparatiroidismo Enfermedad de Paget Hipertiroidismo Inmovilización prolongada
Renal	Diuréticos de asa, corticoides Síndrome de Bartter Síndrome de Cushing Síndrome de Marx (hipocalcemia hipercalcúrica familiar por mutación <i>CaSR</i>)
Idiopática	Absortiva Renal

Enfoque Terapéutico

En estos casos es fundamental el papel de las medidas higiénico-dietéticas. Estos pacientes deben ingerir como mínimo 2 litros de líquido diario (preferentemente agua o bebidas ricas en citrato como las gaseosas lima-limón y jugos de pomelo, ananá y limonada). Tal como se expuso previamente, la dieta debe ser normocalcémica (1000 mg/d), normoproteica y según el caso, levemente hiposódica. Por supuesto, en caso de hiperuricemia o hiperuricosuria se deben restringir las purinas. Sólo en aquellos pacientes en los que se comprobó hiperoxaluria se deberían restringir alimentos ricos en oxalatos (espinaca, acelga, remolacha y chocolate).

Para prevenir la recidiva, en primer lugar se debe tratar la patología de base que predispone a la formación de litos. Una herramienta útil es el citrato de potasio, que, además de aportar inhibidores de la cristalización, modifica el pH urinario evitando la precipitación de cristales de oxalato de calcio y uratos. Para disminuir la hipercalcemia en particular, se pueden utilizar tiazidas con el agregado de ahorradores de potasio como el amiloride o sin ellos.

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y
Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Página 7 de 14

Conclusiones

Todo paciente con litiasis renal debería ser estudiado desde el primer episodio desde el punto de vista nefrourológico y metabólico con el fin de encontrar factores predisponentes y de esta manera, enfocar la terapéutica para prevenir recurrencias.

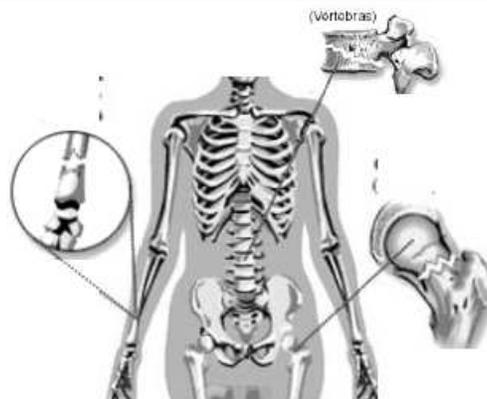
Bibliografía de la Primera Parte

1. Miller N, Lingeman J. Management of kidney stones. BMJ 2007; 334: 468-472
2. Worcester E, Coe F. Calcium kidney stones. N Engl J Med 2010; 363: 954-963
3. Negri A, Spivacow F, Del Valle E. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal: bases fisiopatológicas. Medicina 2013; 73: 267-271

Segunda Parte: Introducción al Estudio del Metabolismo Óseo

La importancia fundamental de la osteoporosis radica en el riesgo de fracturas y la morbimortalidad asociada con ellas. Las fracturas vertebrales son el tipo de fractura osteoporótica más común; le siguen en frecuencia las de muñeca y, luego, las de cadera. A pesar de que el tratamiento ha demostrado reducir hasta un 50% el riesgo de fracturas, la mayoría de los pacientes NO reciben terapia apropiada después de una fractura relacionada con osteoporosis, ni se estudian las posibles causas.

Fracturas por osteoporosis





Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y Osteoporosis

Revisión: 0 – Año 2013

Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Página 8 de 14

La **osteoporosis** es un desorden metabólico que se caracteriza por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, que conducen a mayor fragilidad ósea y aumento del riesgo de fracturas. En Argentina, de cada 4 mujeres mayores de 50 años, una presenta una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) normal, pero 2 tienen osteopenia y la restante padece osteoporosis.

Diagnóstico de Osteoporosis		
Historia Clínica	Imágenes (radiología, DXA)	Laboratorio (estudio metabólico, metabolismo fosfocálcico)

Historia Clínica

- Repaso de todos los factores de riesgo.
- Interrogar sobre enfermedades y medicación concomitante.
- Medir anualmente la talla y evaluar la presencia de fracturas vertebrales.
- Interrogar sobre fracturas características.
- Evaluar el antecedente de caídas en el año previo.

Factores de Riesgo para Osteoporosis	
Modificables	No modificables
Alcohol	Bajo pico de masa ósea
Tabaco (más de 10 cigarrillos diarios)	Edad
Bajo índice de masa corporal (< 20 kg/m ²)	Sexo femenino
Mala alimentación	Antecedentes familiares
Trastornos de la conducta alimentaria	Fractura previa
Escaso ejercicio	Raza, etnia
Baja ingesta de calcio	Menopausia precoz
Déficit de vitamina D	Amenorreas
Caídas frecuentes	Varios embarazos, lactancia prolongada
Sedentarismo	Hipogonadismo
Inmovilización prolongada	Uso crónico de corticoides

Se considera **osteoporosis secundaria** a todas aquellas formas en las que el hueso resulta afectado secundariamente a la existencia de una patología extraósea o a fármacos (tóxicos o medicamentos)

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y
Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

Página 9 de 14

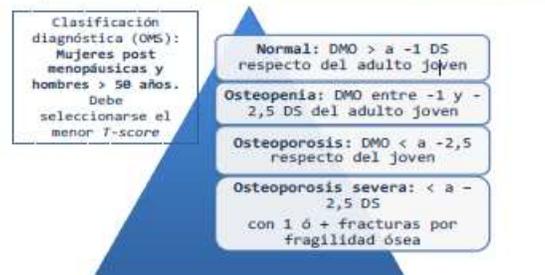
Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Las causas de osteoporosis secundaria pueden ser:

- Endocrinas:
 - hipogonadismo (hiperprolactinemia, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, amenorrea, etc.)
 - hipertiroidismo, hiperparatiroidismo
 - síndrome de Cushing (endógeno)
- Farmacológicas:
 - corticoides
 - hormona tiroidea en dosis supresiva
 - anticonvulsivantes
 - heparina
 - inhibidores de la aromatasa, análogos de LHRH, antiandrógenos
 - inhibidores de la bomba de protones
- Otras:
 - alcoholismo
 - tabaquismo (mayor a 10 cigarrillos/día)
 - hipercalciurias
 - trasplantes
 - insuficiencia renal
 - artritis reumatoidea
 - desnutrición
 - déficit de vitamina D
 - enfermedad celíaca, malabsorción intestinal
 - cirugía gástrica/bariátrica
 - mieloma múltiple
 - inmovilización prolongada

Imágenes

Densitometría (DXA)



**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y Osteoporosis***Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton*

Revisión: 0 – Año 2013

Página 10 de 14

El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres postmenopáusicas y en hombres de 50 años o más, si el *T-score* es < -2.5 en columna lumbar, cuello de fémur o fémur total. En algunas circunstancias puede usarse el radio 33%.

En los siguientes grupos se usa el *Z-score* y se habla de “baja masa ósea”.

- Mujeres > 20 años pre menopáusicas
- Hombres < 50 años
- Menores a 20 años y niños

En aquellos pacientes con “baja masa ósea” que sean portadores de causas secundarias o factores de riesgo para fracturas también se habla de osteoporosis/osteopenia.

Indicaciones de Solicitar DXA

Todas las mujeres mayores de 60 a 65 años.

Todos los varones mayores de 70 años.

Mujeres con fracturas luego de los 50 años.

Mujeres en edad de menopausia o > 65 años con factores de riesgo.

Varones de 50 a 69 años con factores de riesgo.

Si la radiografía de columna dorsolumbar evidencia disminución de la densidad mineral ósea o fracturas vertebrales.

En casos en que se sospecha fractura vertebral por la existencia de dolor lumbar, pérdida de altura > 1.5 cm en un año o > 4 cm desde su estatura máxima.

Utilidad de la DXA

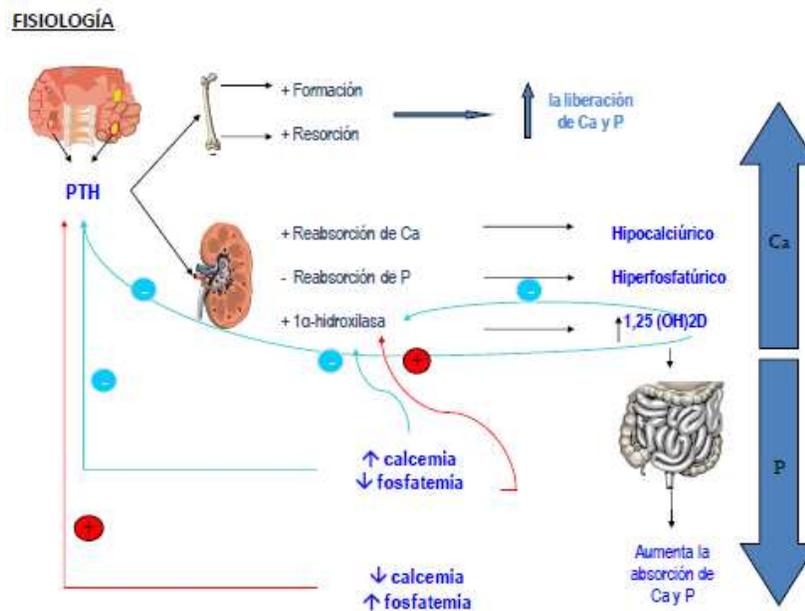
Realizar el diagnóstico precoz de osteopenia/osteoporosis.

Predecir el riesgo de fractura.

Monitorear respuesta al tratamiento.

Evaluación de la repercusión de diferentes enfermedades o medicamentos sobre la masa ósea.

Laboratorio (Estudio Metabólico, Metabolismo Fosfocálcico)



El análisis del metabolismo óseo incluye determinaciones en sangre con ayuno de 12 horas (estudios de rutina y especiales, marcadores óseos) y en orina de 24 horas. Se realiza en:

- pacientes con diagnóstico de osteopenia/osteoporosis para establecer la presencia de causas secundarias.
- mujeres con fracturas luego de los 50 años o varones con fracturas por fragilidad.
- pacientes con factores de riesgo y causas secundarias de osteoporosis.

Sangre		Orina de 24 horas
Hemograma	Eritrosedimentación	Calciuria Creatininuria Natriuria
Proteinograma	Calcemia	
Fosfatemia	25-OH-Vitamina D	
Creatininemia	Fosfatasa alcalina (FAL) y hepatograma completo	

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y
Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

Página 12 de 14

Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Para la orina de 24 horas, se indica al paciente que el día que inicia la recolección deseche la primera micción y anote a qué hora fue. A partir de ese horario, debe juntar todo el volumen durante 24 horas hasta la primera orina del día siguiente inclusive, a la misma hora en la que orinó el primer día. Debe recolectarse en recipiente LIMPIO y SECO y refrigerarse. Es muy importante alertar sobre la importancia de recolectar TODO EL VOLUMEN. Estas determinaciones en orina de 24 horas permiten determinar la presencia de

- Hipocalciuria: siempre que la recolección sea adecuada (volumen urinario, creatinuria de 24 horas), preguntar sobre la ingesta de calcio con la dieta; en caso de ser apropiada, pensar en malabsorción intestinal o déficit de vitamina D.
- Hipercalciuria: es importante determinar la relación calcio/creatinina (normal entre 0.18 y 0.24) ya que nos permite determinar si la calciuria es adecuada a la depuración renal. Luego se determina la relación calcio urinario/kg peso; si es mayor a 4 mg/kg, se define hipercalciuria; luego habrá que determinar la etiología. La natriuria ayuda a evaluar la hipercalciuria; si la natriuria es elevada, es la principal causa de hipercalciuria y se corrige con la restricción del sodio de la dieta.

Estudios específicos ante sospecha de ciertas afecciones

Patología	Determinación de laboratorio
Hipercalcemia	PTHrP / 25 OH vitamina D
Enfermedades hemato-oncológicas	Hemograma, proteinograma, VSG
Malabsorción intestinal	Antitransglutaminasa IgA + IgA total
Hipertiroidismo	TSH
Hipogonadismo	LH, FSH, E2 (mujer) LH, FSH, Testosterona (hombre) Prolactina (ambos sexos)
Hipercortisolismo endógeno	Cortisol libre urinario / orina de 24hs Test de nuggent Cortisol salival nocturno
OH, enfermedades hepáticas	Hepatograma
Insuficiencia renal	Función renal
Litiasis, hipercalciuria	Estudio de litiasis

Los **marcadores óseos** permiten determinar el riesgo de pérdida ósea acelerada y de fractura. Son útiles para monitoreo de tratamiento. **No sirven para realizar diagnóstico.**

Marcadores de formación (osteoblasto)	Marcadores de resorción (osteoclasto)
Osteocalcina	Piridinolina
FAL / fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Deoxipiridinolina
Propéptido N-terminal del colágeno tipo 1 (P1NP)	Crosslaps séricos (CTX)
En la práctica diaria los más usados son la FAL / FAO y osteocalcina como marcadores de formación y el CTX como marcador de resorción ósea.	

**Estudio Metabólico en Nefrolitiasis y Osteoporosis**

Revisión: 0 – Año 2013

Dra. V. Longobardi – Dra. J. Setton

Página 13 de 14

Entre las causas frecuentes de osteoporosis secundaria se destacan:

Sospecha de Déficit de Vitamina D:

- Antecedentes: baja exposición solar, ancianos, obesos, VIH.
- Laboratorio: se pueden observar en casos graves: hipocalcemia, hipocalciuria, hipofosfatemia, FAL/FAO elevada
- La concentración plasmática mínima de 25(OH)-vitamina D necesaria para garantizar la adecuada absorción intestinal de Calcio y salud óptima es > 30 ng/ml. Se definen:
 - Suficiencia > 30 ng/ml
 - Hipovitaminosis D < 30 ng/dl
 - Insuficiencia < 20 ng/dl: suele asociarse con PTHi elevada y aumento de la pérdida ósea.
 - Deficiencia < 10 ng/dl: puede causar osteomalacia (raquitismo en niños).

Sospecha de Enfermedad Celíaca Subclínica:

- 25(OH)-vitamina D baja
- Marcadores de resorción elevados
- Calciuria muy baja
- Anemia
- Se solicitan anticuerpos, se confirma con endoscopía y biopsia

Conclusiones

1. Debe realizarse estudio del metabolismo óseo en quienes tengan diagnóstico de osteopenia/osteoporosis, en mujeres con fracturas luego de los 50 años o varones con fracturas por fragilidad, así como en aquellos que tengan factores de riesgo y causas secundarias de osteoporosis.
2. Se recomienda realizar estas determinaciones complementarias para descartar causas secundarias, previamente al inicio del tratamiento farmacológico.
3. El estudio metabólico debe repetirse en caso de fracturas recurrentes y cuando haya falta de respuesta o pérdida ósea a pesar del tratamiento.
4. Los marcadores de formación y resorción ósea son útiles para evaluar el recambio óseo en un paciente con osteoporosis, para determinar el riesgo de fractura en forma conjunta con los factores de riesgo y fundamentalmente para evaluar la respuesta al tratamiento, pero no tienen valor diagnóstico.



En Todos los Casos	En Determinadas Situaciones
Hemograma Eritrosedimentación Hepatograma Proteinograma Calcemia Fosfatemia Creatinina 25(OH)-vitamina D FAO CTX Calciuria de 24 horas Creatininuria de 24 horas Naturia de 24 horas	TSH Antitransglutaminasa IgA IgA total PTH intacta LH, FSH, estradiol/testosterona Prolactina Cortisol libre urinario de 24 horas

Bibliografía de la Segunda Parte

1. Schurman L et al. Guías para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Medicina (Buenos Aires) 2013; 73:55-74.
2. Watts NB. et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. J Clin Densitom.2008;11(4).
3. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. En <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>.
4. Black DM. The role clinical risk factors in the prediction of future risk. J Clin Densitom 1999;2:361-2
5. Primer on the Metabolic Metabolism, 7th edition. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2208.
6. Crncevic Z, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. J Clin Densitom 1998;2:79-92.
7. Kanis JA. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry Osteoporos Int (2000) 11:192–202
8. Berry SD. et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. Osteoporosis Int (2010) 21:53–60