

Las alteraciones metabólicas en la nefrolitiasis

Dr. José E. Ventura, Dra. Inés Olaizola, Dr. Ben Szpinak, Dr. Juan Fernández, Dr. Roberto Puente, Dr. Walter Gauronas, Dra. Lydia Zampedri, Dra. María García, Dr. Juan García Austt.

Palabras clave:
Hipercalciuria idiopática – etiología.
Nefrocalcrosis – morbilidad.

*En general, puede afirmarse
que no hay cuestiones agotadas,
sino hombres agotados en las
cuestiones.*

Santiago Ramón y Cajal.

El 50% de los pacientes con nefrolitiasis (NL) cálctica tienen hipercalciuria ($H\ Ca_u$), que puede ser idiopática (id): 35.1%, o secundaria a hiperparatiroidismo primario (HPT 1'): 4.2% o a acidosis tubular renal (ATR): 3.2%. En 7.4% acompaña a otra alteración metabólica: $H\ Ca_u$ con hiperuricosuria (HU_u). Los trastornos del metabolismo del ácido úrico se encuentran en 35% de los pacientes (incluimos 7% de $H\ Ca_u$ con HU_u) que forman litiasis cálctica. Aparte de otras infrecuentes alteraciones metabólicas, el resto es NL idiopática (19%).

La $H\ Ca_u$ id definida, comparada con la marginal, produce cálculos más temprano: 27 vs. 35 años, y es más activa: 45 vs. 25 cálculos nuevos/100 pacientes-año. La fracción excretada de calcio está aumentada (defecto de la reabsorción tubular) en la $H\ Ca$ id., y acompaña a una mayor absorción intestinal de calcio.

Los cuatro casos de HPT 1° fueron diagnosticados por el estudio metabólico de la NL. La hipercalcemia señala el probable HPT 1°, que se afirma con el hallazgo del aumento de hormona paratiroidea y se confirma mediante la exploración cervical quirúrgica.

La ATR (disminución del bicarbonato plasmático e incapacidad de acidificar la orina) puede dar nefrocalcrosis (2 de 3 casos) y litiasis cálctica. La $H\ Ca_u$, variable, procede del hueso y se produce por pérdida tubular renal. Hay tendencia a la hipocalcemia (con HPT 2') e hipokaliemia. Los cálculos se forman por el aumento de la saturación urinaria con fosfato de calcio y por la hipocitraturia (déficit de inhibidor).

La $H\ U_u$ (por día o por litro), el aumento de la fracción de ácido úrico no disociado por orinas ácidas, o la hiperuricemia aislada (11.3%) son las alteraciones úricas reconocidas. Estas predominan en el hombre, tienen mayor frecuencia de complicaciones (insuficiencia renal crónica) y mayor recurrencia de litiasis cálctica: 67 cálculos nuevos/100 pacientes-años. Los cálculos son más frecuentemente cárquicos que úricos, en proporción 5 a 1.

Otras patologías litogénicas halladas son: riñón esponja medular, resección ileal por enteritis (litiasis por hiperoxaluria), cistinuria, politraumatismo con inmovilización prolongada.

Dr. José E. Ventura
Prof. Agdo. Nefrología. Fac. de Medicina.
Dres. Inés Olaizola, Ben Szpinak, Juan Fernández
Asistentes del Centro de Nefrología, Fac. de Medicina.
Dr. Roberto Puente
Asistente de la Cátedra de Urología. Fac. de Medicina.
Dres. Walter Gauronas, Lydia Zampedri, María García, Juan García Austt.
Médicos Postgrado de Nefrología.

Correspondencia:
Dr. José Ventura.
Hospital de Clínicas.
Centro de Nefrología.
Av. Italia s/n.
Montevideo – Uruguay.

INTRODUCCION

Alta concentración de ciertos iones en la orina y condiciones físico-químicas aptas para la cristalización, componen el mecanismo de la formación de cálculos. Algunos trastornos metabólicos de los pacientes con nefrolitiasis (NL) crean y modifican esas condiciones litogénicas. Reconocerlos significa poner la base para un tratamiento específico, capaz de prevenir la recurrencia litiasica y cortar la evolución de una enfermedad crónica.

En el cuadro I, se muestran las alteraciones metabólicas y las enfermedades clínicas definidas que encontramos en 124 pacientes estudiados en la Policlínica de Nefrolitiasis (PNL).

El diagnóstico de factores de litiasis en el 80% de los casos justifica la realización de estudios metabólicos. En 25 pacientes no detectamos trastornos al cabo de un estudio completo según nuestro protocolo; esa litiasis "sin causa" llamada idiopática (NL Id), disminuirá su frecuencia con la búsqueda, iniciada en nuestro me-

dio, de otros factores (oxaluria) o de déficit de inhibidores (citraturia), magnesuria). Se informa que la NL Id es sólo 10.8% (Pak 1980).

Las alteraciones mayores encontradas son las del calcio y del ácido úrico, en más de 70% de los pacientes; a menudo, como en la hipercalcuria idiopática (HCAu Id) o la hiperuricosuria (HU_u) carecen de etiología conocida. En 10% aparecen enfermedades clínicamente bien definidas: hiperparatiroidismo primario (HPT 1'), acidosis tubular renal (ATR), etc., que son responsables del trastorno metabólico. Cada una de estas alteraciones se analiza en este artículo.

Los porcentajes de su presentación tienen semejanza con los de estudios argentinos y brasileños. La influencia de los hábitos nutricionales sobre los trastornos del ácido úrico puede incidir en la similitud de nuestros resultados y de Buenos Aires.

El predominio femenino en la PNL (63.7%) opuesto a lo que se observa en casi todos los grupos, no nos modifica la distribución de las alteraciones metabólicas

CUADRO I
Nefrolitiasis
Alteraciones metabólicas y enfermedades definidas

	Nº de pacientes	Policlinica de Nefrolitiasis %	Zanchetta %	Schor ** %
Hipercalcuria Idiopática Definida	25	20.1	37	23
		31.4	43	32
Hipercaciuria	14	11.3	6	9
Idiopática Marginal				
Hiperuricosuria	22	17.7	13	27
Hiperuricosuria con Hipercalcuria	13	10.5	13	18
Hiperuricemia	14	11.3	8	
Hiperparatiroidismo primario	4	3.2	4.4	
Acidosis tubular renal	3	2.4	0.2	
Enteritis y resección ileal quirúrgica (Hiperoxaluria)	1	0.8		
Riñón esponja medular	1	0.8	0.3	
Por inmovilización	1	0.8	0.3	
Cistinuria	1	0.8	0.3	
Sin alteración reconocida	25	20.1	13	
TOTAL	124			

Las definiciones de cada alteración se dan en el texto.

Estudio metabólico de 1.700 pacientes litiasicos en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires (Zanchetta 1985)

** Estudio metabólico en 335 pacientes litiasicos adultos en la Escuela Paulista de Medicina de San Pablo (Santos, Schor et al, 1985)

CUADRO II
Distribución por sexo. Comienzo de la litiasis

Sexo	Hipercaliuria Idiopática		Alteraciones del Ácido Urico	
	M	F	M	F
Número de pacientes	14	25	21	28
Porcentaje del total	31.1	31.6	46.6	35.4
Tipo de alteración	HCA _U Definida	HCA _U Marginal	HUU	HU _U con HCA _U
Promedio de la edad de comienzo (años)	27	35	35	29
		30		38
				34

En 124 pacientes hay 45 hombres y 79 mujeres

HU_p = Hiperuricemia aislada

CUADRO III
Alteraciones en pacientes con litiasis cálctica

	N de pacientes	Policlinica de Nefrolitiasis %	Coe %	Zanchetta %
Hipercaliuria Idiopática Definida	20	21.3	20.73	32.2
		35.1		38.3
Hipercaliuria Idiopática Marginal	13	13.8	11.5	
Hiperuricosuria	14	14.9	14.6	26.3
		22.3		29.3
Hiperuricosuria con Hipercaliuria	7	7.4	11.7	
Hiperuricemia	12	12.8	5.7	
Hiperparatiroidismo primario	4	4.2	5.2	4.9
Acidosis tubular renal	3	3.2	3.7	6.6
Enteritis y resección ileal quirúrgica (Hiperoxaluria)	1	1	4.6	2
Riñón esponja medular	1	1	1.5	
Por inmovilización	1	1		
Sarcoidosis			0.7	
Sin alteración reconocida	<u>18</u>	19	20.2	19
TOTAL	94: 35 hombres 59 mujeres			

(*) n = 460, Coe F: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hiperuricosuria or no metabolic disorder. Ann Intern Med 1977; 87: 404.

comparada con la de otras series, como si el sexo incidiera poco en su frecuencia. El análisis de las poblaciones masculinas y femenina en los dos trastornos metabólicos mayores nos muestra (cuadro II) que la HCau Id tiene igual frecuencia en ambos sexos (predomina algo en la mujer, según Coe) y las alteraciones del ácido úrico son más frecuentes en el hombre, hecho en el que coinciden todos los autores. La nefrolitiasis comienza a mayor edad en las alteraciones uricás (promedio 34 años); Coe (1983), observa que todas se inician en la 3a. década excepto la HU_u con litiasis cálctica que empieza en la 4a.

Cuando se obtiene un cálculo de cistina o de estruvita, el diagnóstico de la alteración causal es inmediato: cistinuria o infección urinaria, respectivamente; si es de ácido úrico puro los trastornos posibles son pocos. El problema aparece cuando el paciente tiene un cálculo de calcio, situación más común (87%), que puede ser la consecuencia de casi todas las alteraciones metabólicas. En nuestra serie contamos 94 casos con nefrolitiasis cálctica (35 hombres, 59 mujeres); las alteraciones metabólicas y sus frecuencias de presentación con notablemente similares a las de Coe o Zanchetta (cuadro III). Si como es posible, hay una selección de los pacientes en nuestra serie, una similar se produce en los otros centros de estudio. Un hecho destacable

en la lista de diagnósticos es que la patología urica causa la tercera parte (35%) de la litiasis cálctica, la misma frecuencia que la HCau Id.

HIPERCALCIURIA IDIOPATICA

La hipercalciuria se define por la excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/kg de peso corporal/día, en ambos sexos, o mayor de 300mg/día en el hombre y de 250 mg/día en la mujer (Hodgkinson 1958). Con frecuencia es la única alteración que se descubre en la orina y se la considera una patología idiopática. El término hipercalciuria idiopática (HCau Id) fue creado por Albright (1953) para describir la alteración que combina calciuria elevada y calcio plasmático normal. Si bien esta asociación puede tener otras causas (cuadro IV), éstas son, en la litiasis, poco frecuentes; la HCau Id es el diagnóstico más probable en el paciente con cálculos cárnicos, hipercalciuria y calcemia normal.

Si se suman la HCau Id, la HCau secundaria a enfermedades clínicas definidas y la HCau asociada con HU_u, se ve que el 50% de los pacientes con nefrolitiasis cálctica tiene un exceso de calcio urinario.

Desde que Flocks (1939) asoció ambos hechos, se ha supuesto una relación patogénica. En la población sana el 5% tiene HCau (Robertson, 1972), pero sólo el 0.5% forma cálculos cárnicos; si en la mitad de las litiasis cárnicas hay HCau puede calcularse: el 0.25% litiásico procede del 5% hipercalciúrico de la población y el otro 0.25% del 95% sin HCau, es decir, que la hipercalciuria determina un riesgo de litiasis cárnea casi 20 veces mayor (Parks, 1984). La calciuria elevada aumenta los productos de actividad del oxalato de calcio y del fosfato de calcio por encima de sus productos de solubilidad, sobresatura la orina en proporción directa con la magnitud de la excreción cárnea, la sobresaturación disminuye cuando baja la calciuria (Pak, 1984). El argumento mayor para la patogenia viene del tratamiento: la disminución de la excreción de calcio con tiazidas abate drásticamente la recurrencia litiásica (Sutton, 1984).

CUADRO IV Causas posibles de hipercalciuria con calcemia normal

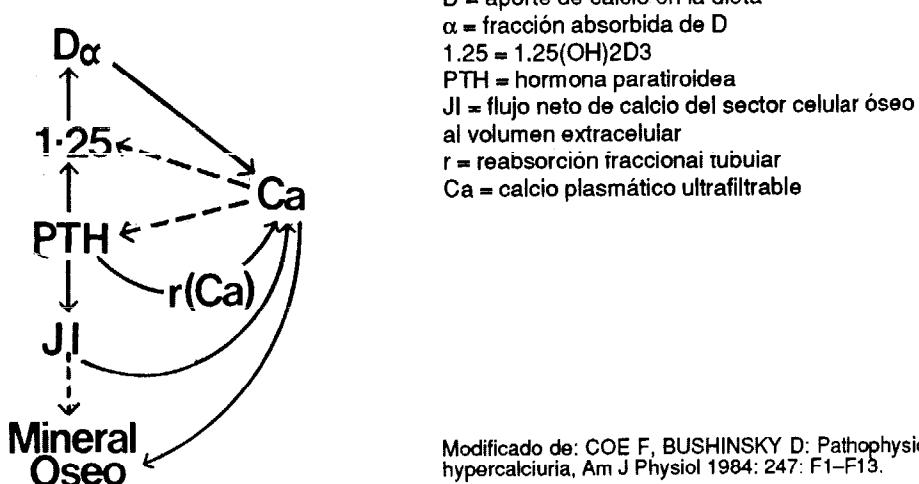
- Acidosis tubular renal
- Riñón esponja medular
- Inmovilización
- Sarcoidosis
- Cáncer
- Paget
- Hipertiroidismo
- Cushing
- Tratamientos con:
 - Furosemide
 - Vitamina D
 - Glucocorticoides
 - Leche y alcalinos

CUADRO V Comienzo y actividad litiásicas en la hipercalciuria idiopática

	Hcau Id Definida	Hcau Id Marginal
Número de pacientes	25	14
Promedio de la edad de comienzo (años)	27	35
Cálculos/pac.	3.7	2.6
Años/pac.	8.1	10.4
Recurrencia: (cálc./100pac.-año)	45.6	25

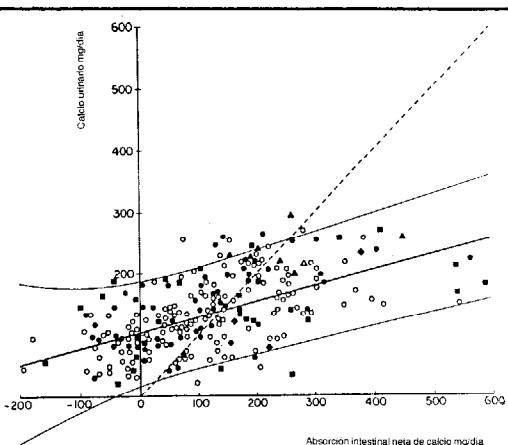
Coe cree que el riesgo de formación litiásica cárnea existe con calciurias menores. Basado en que más del 95% de los sujetos normales, con dietas irrestrictas, excretan menos de 140 mg de calcio por cada gramo de creatinina urinaria por día, propone ese valor como umbral para la HCau Id y la denomina "marginal" (Coe, 1977). Este menor umbral de hipercalciuria equivale, aproximadamente, a 3 mg/kg de peso/día. La idea de marginalidad es idéntica a la de laabilidad para la hipertensión arterial esencial y califica el menor valor de la variable desde el cual aparece el riesgo. Coe reconoce la HCau Id definida, superior a 4 mg/kg de peso/día, y la marginal, mayor de 140 mg/gr de Cr_u/día.

En PNL vemos diferencias en la morbilidad y actividad litiásicas según la magnitud de la calciuria (cuadro V). Los pacientes con HCau Id marginal comienzan a formar cálculos más tarde que los que tienen HCau Id definida, y la recurrencia es más lenta: el cálculo reapare-



Modificado de: COE F, BUSHINSKY D: Pathophysiology of hypercalciuria, Am J Physiol 1984; 247: F1-F13.

FIGURA 1
 Regulación hormonal del metabolismo del calcio

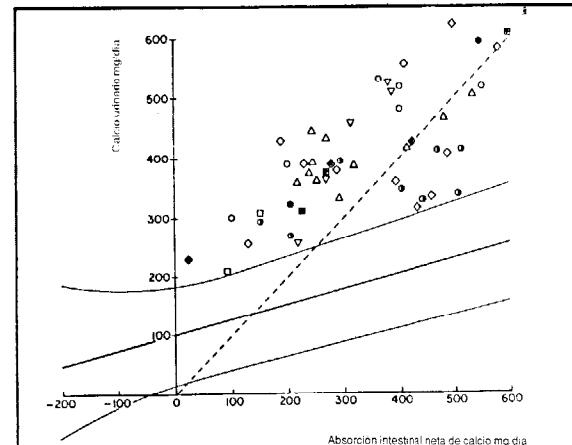


De: COE F, FAVUS M: Disorders of stone formation. In: Brenner B, Rector F: The Kidney. Saunders, Philadelphia 1986; Cap 32.

FIGURA 2

Excreción urinaria de calcio como una función de la absorción neta intestinal de calcio. Los valores proceden de estudios de balance de 6 días en 195 adultos normales. Cada símbolo representa un individuo (en blanco mujeres, en negro hombres). Las líneas continuas representan el promedio y 2 desvíos estándar. La línea punteada es la línea de identidad; puntos por arriba de la línea, señalan balance cárneo negativo.

reca (promedio) cada 4 años mientras en la HCau Id definida sucede casi cada 2 años. Esto afirma la relación calciuria-litogénesis y sugiere que el crecimiento cristalino depende de la persistencia e intensidad del desorden bioquímico. Para Coe la actividad en la HCau



De: COE F, FAVUS M: Disorders of stone formation. In: Brenner B, Rector F: The Kidney. Saunders, Philadelphia 1986; Cap 32.

FIGURA 3

Excreción urinaria de calcio como una función de la absorción neta intestinal de calcio procedente de estudios de balance de 6 días hechos en 51 pacientes con hipercalciuria idiopática. Las líneas continuas representan el promedio para los individuos normales. La línea punteada es la línea de identidad.

definida es 41.3 cálculos cárnicos/100 pacientes - año, y 34 en la marginal.

HCau Id sin litiasis se ha encontrado con más frecuencia en los familiares de pacientes litíasis con HCau que en la población sin litiasis. Puede ser un rasgo hereditario con las características de transmisión autosómica dominante (Coe 1979, Hamed 1979).

Fisiopatología

La calciuria es un parámetro del metabolismo del calcio, en el intervienen: su absorción intestinal, el recambio mineral óseo, y la reabsorción cártiligina tubular renal; estos movimientos están regulados sobre todo por la hormona paratiroides (PTH) y la 1-25(OH)₂D₃ ó forma activa de la vitamina D (figura 1). El calcio ingresa al espacio extracelular desde el intestino (absorción neta), desde el hueso (el flujo cártiligino resultante del balance entre depósito y resorción mineral) y desde el túbulo renal, que reabsorbe una fracción (r) de la tasa filtrada en el glomérulo (g); su recíproca es la fracción excretada de calcio: FE Ca = g(1 - r), que determina la CALCIURIA. Si no hay una movilización acelerada del mineral óseo, por crecimiento o condiciones patológicas, el balance de calcio es neutro: la absorción intestinal y la excreción urinaria se equilibran.

En la figura 2 se representan los valores de calciuria, en sujetos normales, en función de la absorción neta de calcio. Se observa que la calciuria aumenta lentamente con la absorción; en la mayoría de los casos normales, con dietas libres, la absorción neta no alcanza a 200 mg/día. Una cuarta parte de los sujetos sanos tuvo, en el momento del estudio, una absorción superior y el balance fue positivo. La cantidad de calcio de la dieta influye moderadamente en la absorción; normalmente se absorbe entre 25 y 50% del calcio ingerido, la absorción aumenta sólo 6 mg por cada 100 mg de incremento en su aporte.

En pacientes con HCau Id un estudio similar (figura 3) enseña: 1) la absorción neta es mayor, superior a 200 mg/día en más de los dos tercios de los pacientes; no es debida a diferencias en la dieta sino a la alta eficiencia absorbiva (hasta 80%); 2) para cada valor del calcio absorbido la calciuria es mayor que en los normales; la HCau se produce por un defecto de reabsorción, posiblemente proximal (Sutton 1980), lo que aumenta la FE Ca; 3) el balance de calcio es negativo en más de la mitad de los pacientes.

En 30 de nuestros pacientes con HCau Id calculamos la FE Ca, a partir del clearance de creatinina y el valor del calcio plasmático total. La FE Ca debe referirse al calcio plasmático ultrafiltrable que es, aproximadamente, el 60% del calcio plasmático; no contamos con esa medida, por lo que nuestros cálculos representan un índice que es menor que el valor real de la FE Ca, pero que permite comparar la fracción excretada en la HCau Id con la de los sujetos sin HCau (cuadro VI). En nuestros pacientes su valor triplica el de los sujetos normales. Los estudios de Edwards (1965) y de Peacock (1968), midiendo el calcio sérico ultrafiltrable, coinciden con esto y confirman el defecto en la reabsorción tubular.

La pérdida urinaria de calcio no prueba que el problema se origine en el riñón. La HCau Id puede deberse a una pérdida renal primaria que se compensa—a veces parcialmente—con un incremento de la absorción intestinal (HCau renal), o provenir de un trastorno hiperabsortivo inicial con hipercalciuria consiguiente (HCau

CUADRO VI
Fracción excretada de calcio

	Pacientes con HCau Id	Sujetos normales
PNL	2.43% (30)	0.78% (17)
EDWARDS*	2.94% (14)	0.94% (7)
PEACOCK	4.25% (9)	1.27% (5)

En paréntesis se muestra el número de casos estudiados.

EDWARDS N, HODGKINSON A: Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci* 1965; 21: 327.

PEACOCK M, NORDIN B: Tubular reabsorption of calcium in normal and hypercalciuric subjects. *J Clin Pathol* 1968; 21: 355.

absortiva). La frecuente evidencia de un balance negativo sugiere la primacía renal del defecto. Pak (1974) diseñó una prueba para discernir el origen del trastorno en cada caso. Los hallazgos y las opiniones están divididos: la HCau Id tendría un comienzo absorbivo para Peacock (1968), Pak (1974) y Nordin (1977) o provendría de un defecto renal para Coe (1973), Muldowney (1979), Sutton (1980).

Nosotros hemos estudiado mediante la prueba de Pak, 14 pacientes con HCau Id; en todos el mecanismo aparente es la pérdida renal primaria (Szpinak, no publicado). Zanchetta en Argentina y Schor en Brasil informan frecuencias equivalentes de ambos tipos. Coe (1982) ha sugerido que los tipos renal y absorbivo de HCau no serían entidades distintas sino más bien los dos extremos de un "continuo" de funcionamiento en esta patología; en algunos casos uno de estos factores prevalece y señalaría el comienzo, absorbivo o renal. Los resultados de las pruebas que se describen para conocer el origen pueden ser muy inconsistentes (Coe 1987, comunicación personal). Con elegante objetividad Parfitt (1980) dice que la HCau es absorbiva en Leeds y en Dallas, renal en Chicago y en Houston; una variante, la HCau hipofosfatémica (Shen, 1977) se encuentra en Seattle y en Milwaukee. Con este enfoque la HCau Id es renal en Montevideo, y de ambos tipos en Buenos Aires y San Pablo. La solución a este problema podría ser importante para dirigir el tratamiento hacia el factor patogénico, y elegir el bloqueo de la absorción o el freno de la pérdida con los fármacos adecuados a cada forma. Esto se discute en el tratamiento médico de la NL.

En algunos casos con HCau es posible reconocer la enfermedad primaria responsable del trastorno metabólico. Las revisamos a continuación.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (*)

La comprobación de una concentración de calcio plasmático elevada o hipercalcemia (HCap), en un pa-

(*) Algunos de estos casos fueron presentados en el 16º Congreso Nacional de Medicina Interna, Montevideo, noviembre de 1985; y resultados parciales de este trabajo se publicaron en Temas Prácticos de Medicina Interna, ed. Librería Médica Editorial, Montevideo, 1988.

CUADRO VII
Hiperparatiroidismo primario en pacientes con nefrolitiasis

Paciente N°	1	2	3	4	J.R. ⁺
Sexo	Fem	Fem	Fem	Fem	Fem
Edad	47	67	56	48	54
Cálculos (total)	1	3	13	5	2
Duración de la litiasis (años)	5	4	12	3	5
Tipo de cálculo	(Ca)	OxCa	OxCa PCa	PCa	(Ca)
Complicaciones	Nefro calcinosis	No	Hidro nefrosis	No	Nefro calcinosis
Creatin. plasm. (mg/dl)	0.7	0.8	1	1.1	1.2
Calciuria (\bar{x}) (mg/día)	227	311	198	176	234
(mg/kg/día)	4.6	5.3	3.5	2.7	3.4
Calcemia (\bar{x}) (mg/dl)	12±0.58	10.9±1.1	11±1	11±0.6	15.2
FE Ca %	1.04	1.50	1.25	1.22	
Fosfaturia (mg/día)		880	1.200	1.472	1.170
fosfatemia (mg/dl)	2.1	3.3	2	3.2	2.4
Cl/P	49	31	55	32	48
TmP/GFR (mg/dl)		1.3	1.1	2.3	
PTH (pg/ml)	(n=20-90)	231 114	(n=20-90) 280	(n < 7) 400	650 235
Fosfatasas alc.	330				
Radiol. de huesos	DD	DD	DD	Normal	OFQ
Paratiroides	Adenoma único	1 Glánd. hiperplás.	Adenoma único	Adenoma único	Adenoma único
Tamaño (mm)	30x20x15	15x7x3	20x8x5	21x13x7	20x15x5
Tipo celular (cels principales %)	50%	70%	60%	80%	

Abreviaturas: DD: Desmineralización difusa. OFQ: Osteopatía fibroquística.

El caso J.R.(HPT 1° con presentación ósea) pertenece a la clínica Médica A, Prof. F Muxi y no integra la casuística de PNL. El pos operatorio fue controlado en el Centro de Nefrología.

ciente con nefrolitiasis cárquica e HC_{au} supone un fuerte argumento a favor del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPT 1°). Casi todas las causas de HC_{au} que cursan con calcemia normal (cuadro IV) pueden también ocasionar HC_{ap}, pero su hallazgo es infrecuente. La diferencia con el HPT 1° es de orden fisiopatológico, es decir, todas frenan la secreción de hormona paratiroides (PTH) hecho opuesto a lo que pasa en el HPT 1°.

El valor normal de la calcemia oscila entre márgenes muy próximos, 8.9 a 10.1 mg/dl (Arnaud, 1984) y su nivel decrece linealmente con la edad: Fujisawa (1984) encuentra en la población sana menor de 50 años un valor medio de calcemia de 10.18 ± 0.11 mg/dl y a mayor edad 9.67 ± 0.13 mg/dl, sin diferencia por sexos. Brodus (1981) señala que la calcemia es menor en la mujer, y que el valor máximo normal o umbral de la HC_{ap} es 10.5 y 10.6 mg/dl para mujer y varón respectivamente, en muestras tomadas a cualquier hora del día, analizadas por espectrofotometría de absorción atómica y

llevando a 99% el límite de fiabilidad (media ± 3 desvíos estandar). La mayoría de los autores admiten que la HC_{ap} empieza desde el valor máximo normal de 10.2 mg/dl, cuando se usa este método exacto de medida (Coe, 1980) (Arnaud, 1984). Este criterio es seguido por Massari en Córdoba, Zanchetta y Bogado en Buenos Aires, Schor en San Pablo.

En el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas, con un método colorimétrico (titulación con EDTA, negro de eriocromo como indicador), se consideran normales los valores situados entre 9 y 11 mg/dl, e hipercalcemia cuando se supera ese máximo, en pacientes sin alteraciones de la tasa plasmática de albúmina.

Diagnosticamos 4 casos de HPT 1° en 94 pacientes con nefrolitiasis cárquica (4.2%). En el cuadro VII se muestran algunos datos de sus historias de litiasis y los exámenes que orientan al diagnóstico.

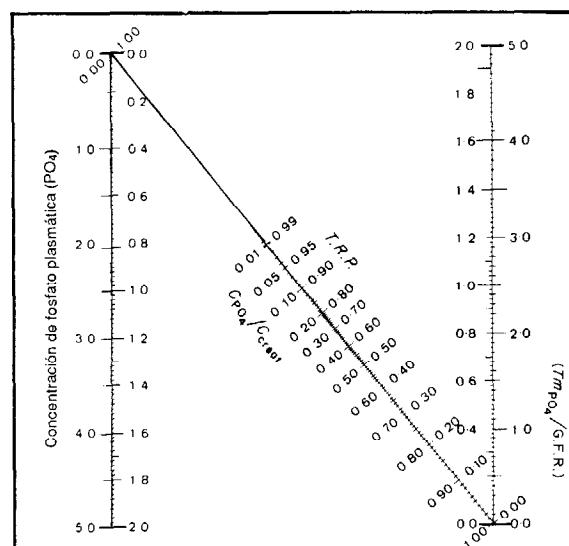
Su demostración en 4 mujeres que pasaron la meno-

pausia concuerda con la prevalencia femenina, y sobre todo en añosas, descrita en esta enfermedad. En dos pacientes (Nros. 3 y 4) la recurrencia de cálculos es importante, pero nuestras observaciones son pocas para concluir acerca de la actividad litiasica en el HPT 1°. Broadus (1981) afirma que en las litiasis activas el HPT 1° se encuentra en 15% de los casos; en cambio Coe, Parks y Strauss (1980) en un grupo de 78 pacientes que denominan "nefrolitiasis cárquica acelerada" (más de 10 cálculos en cada caso) no encuentran ninguno con HPT 1°. En nuestros 124 pacientes hay 15 que llenan este criterio de "acelerados", entre ellos hay sólo uno de los casos de HPT 1°. En los pacientes que nos han enviado con la sospecha de este diagnóstico, basada en la severidad de la litiasis, no encontramos ninguno con HPT 1°.

Los cálculos formados en esta patología contienen con mayor frecuencia fosfato de calcio, en forma de hidroxiapatita; también se encuentran de oxalato y fosfato, o puros de oxalato de calcio; muy pocas veces son de ácido úrico (Hodgkinson 1975). Nuestros casos tienen litiasis cárquica, con fosfato en 2 de los 3 estudiados. El factor litogénico es la HC_{au}, que aumenta la saturación por oxalato y fosfato de calcio en la orina. Si la excreción de fosfatos es elevada y sostenida o el pH de la orina es mayor de 7 (lo que promueve la disociación de fosfatos) se acentúa la saturación; hiperfosfaturia y orinas con tendencia a la alcalinidad pueden encontrarse en el HPT 1°. El valor del producto de formación para el oxalato de calcio en el HPT 1° es menor que el habitual en una solución, lo que revela una zona metaestable más angosta; es posible que se deba a algún tipo de nucleación heterogénea.

El estudio de las complicaciones renales causadas por la litiasis enseña que hay mayor riesgo, en los casos de historia prolongada, cuando se han producido muchos cálculos (Ventura, 1988); esto se observa en la complicación de la paciente N°3. Con 13 cálculos en 12 años presenta dilatación pielocalicial derecha y atrofia de la corteza renal. En un caso se encuentra nefrocincosis, complicación producida por el trastorno metabólico. Las calcificaciones en el parénquima causarían insuficiencia renal más frecuentemente que la litiasis (Hellstrom 1962), en nuestra paciente se observan escasos depósitos cárquicos en las pirámides y la creatininemia es normal; la nefrocincosis asociada a cálculos cárquicos sugiere el diagnóstico de HPT 1°, aunque no es complicación específica y se encuentra más a menudo en la acidosis tubular renal.

Las 4 pacientes tienen hipercaliuria. Como ocurre a veces, la alteración no aparece regularmente en todos los exámenes pero su comprobación segura una vez alcanza para establecer la existencia del trastorno. Su magnitud es variable; el valor promedio de sucesivas medidas —no menor de 4 en cada caso— muestra HC_{au} definida en las pacientes Nos. 1 y 2 y marginal en la No.3. Algunas calciurias con valor muy bajo, en la paciente N°4, llevan el promedio a una cifra normal. En 30 casos de HPT 1°, Parks (1980) cuenta 8 con esa característica, 5 de los cuales no tuvieron siquiera un valor de HC_{au}. La paciente J.R. con HPT 1° grave, os-



De: WALTON R, BIJVOET O: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2: 309.

FIGURA 4
Nomograma para obtener el valor de TmPO₄/GFR.
Explicación en el texto.

teitis fibroquística y nefrolitiasis asociada (combinación poco frecuente) tiene HC_{au} marginal. La HC_{au} discreta en algunos casos y normal en otros se ha explicado por la acción de la PTH en el túbulo, que activa la reabsorción de calcio.

La hipercalcemia es la clave del diagnóstico; los valores en el cuadro VII son el promedio y desvío estandar de por lo menos 6 medidas en cada paciente. En los 4 casos alternaron valores de calcemia normales y elevados (HC_{ap} intermitente), hecho conocido que obliga a reiterar exámenes cuando se busca esta alteración. La magnitud de la HC_{ap} es leve, característico del HPT 1° con expresión litiasica, que contrasta con la severidad en la paciente J.R. (15.2 mg/dl), portadora de la llamada forma ósea. Veinticuatro de los 30 casos de HPT 1° de Parks tuvieron valores de calcemia inferiores a 11 mg/dl; esta autora las califica HC_{ap} leve (calcemia entre 10.2 y 11 mg/dl), precisión permitida por la exactitud de su método. En la paciente N°2 el desvío encontrado: ± 1.1 mg/dl tiene una amplitud que rebasa nuestra faja de variación normal. Esta patología oscilación de la calcemia demuestra disfunción paratiroides y, según Broadus, apoya el planteo de hiperfunción glandular; para este autor un "swing" de ± 0.5 a 1 mg/dl alrededor de una calcemia en el límite normal de 10.2 mg/dl es indicio de HPT 1°.

Las pacientes N°1 y 3 tienen hipofosforemia y las N°3 y 4 una elevada excreción urinaria de fosfatos. Estos desvíos del metabolismo del P son atribuibles a la acción de la PTH en el túbulo renal, que disminuye la reabsorción de P y produce hiperfosfaturia. La medida aislada del fosfato urinario es, sin embargo, poco informativa de la función paratiroides. Es muy variable en función de la dieta; si el filtrado glomerular desciende



FIGURA 5

Osteopatía fibroquística del hiperparatiroidismo primario.

hay tendencia a retener fosfatos, lo que aumenta la fosfatemia (se normaliza si estaba baja) y disminuye la fosfaturia enmascarando el efecto de la PTH; aún con función renal normal un HPT 1° de evolución prolongada puede no tener hiperosfaturia si hay deplección de P en el organismo. La acción renal de la hormona se distingue más claramente si se relaciona la capacidad tubular de reabsorber fosfato (TmP) con la fosforemia y la tasa de filtrado glomerular (GFR); el índice TmP/GFR es la medida del umbral renal de fosfato expresada como función del filtrado glomerular, su valor se calcula con el nomograma de Walton (1975) (figura 4). En la mujer posmenopáusica el valor normal del TmP/GFR está en entre 2.8 y 4.5 mg/dl; si existe hiperfunción paratiroides disminuye y es excepcional encontrar valores superiores a 3mg/dl. En los 3 casos que obtuvimos los datos para calcularlo estuvo entre 1.1 y 2.3 mg/dl. Broadus considera este índice una poderosa herramienta para el diagnóstico, demostrativa de HPT 1° en más de 80% de los casos.

La hiperfunción paratiroides produce, a veces, discreta acidosis hiperclorémica. La relación entre el cloro, que aumenta, y el fosfato plasmático que puede disminuir, origina el índice Cl/P; valores por encima de 33 se encuentran a veces en el HPT 1°. Esto se observa en las pacientes N° 1 y 3; se considera que tiene poco peso diagnóstico.

La certeza del HPT 1° se obtiene con la medida segu-



FIGURA 6
Desmineralización difusa del hiperparatiroidismo primario.

ra del aumento de hormona circulante. La PTH es una cadena proteica de 84 aminoácidos cuya actividad biológica reside en la estructura de los primeros 34 (fragmento amino terminal). La medida de este fragmento, por radioinmuno análisis, no es la mejor para discriminar entre sujetos normales y pacientes hiperparatiroides. Para Raisz (179) los resultados son positivos en menos de 40% de HPT 1° confirmados quirúrgicamente. Como la secreción de PTH parece ser episódica, sin un nivel constante, y las vidas medias de la hormona y de este fragmento son muy cortas, puede no alcanzarse valores estables de nivel alto de PTH en el hiperparatiroidismo (Slatopolsky, 1984). El fragmento inactivo carboxiterminal, en cambio, tiene mayor vida media (90 minutos) y en los estados de hipersecreción oscila menos, indicando el HPT 1° en 85% de los casos. Encontramos valores elevados de PTH carboxi-terminal en los 4 casos, con magnitudes que superan entre 2 y 7 veces el normal. Este aumento es moderado si se lo compara con el hallado en el caso de osteitis fibroquística que es 18 veces superior.

Las diferencias entre nuestras 4 pacientes y la paciente J.R. demuestran dos formas clínicas de HPT 1°, que Albright ya reconoció hace 40 años (Albright, 1948): la que se presenta con nefrolitiasis y la que se descubre por la patología ósea. El HPT 1° con expresión ósea a menudo tiene evolución corta, hipercalcemia más severa y grave osteitis fibroquística con dolor, fracturas y deformaciones esqueléticas. El tumor paratiroides suele ser más grande (a veces es un carcinoma), y desde que se mide la hormona circulante se encuentran valores muy altos de secreción. Bordier (1970) demostró que con altos títulos de hormona hay correlación entre la PTH y el número de osteoclastos. La radiología de huesos de la paciente J.R. se muestra en la figura 5. El HPT 1° con expresión litiásica es, en cambio, la forma clínica más frecuente, tiene una evolución

más prolongada, la HCa_u es leve, la PTH circulante menos elevada, y la lesión ósea es una osteoporosis.

Las pacientes N° 1, 2 y 3 presentan desmineralización esquelética (figura 6) no distinta de la osteoporosis que puede observarse en la mujer a esa edad; la paciente N° 4 no tiene alteraciones óseas en el estudio radiológico. En un caso (N° 2) la radiología de las manos parece mostrar signos de resorción subperióstica; ésta es característica del HPT pero se encuentra sólo en 10% de los HPT 1° con litiasis.

Broadus refiere que la osteoporosis es 4 veces más frecuente que la osteitis fibroquística en el HPT 1°.

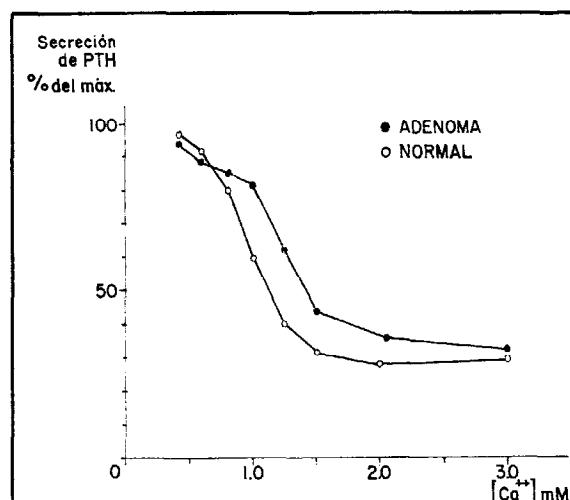
La repercusión en el hueso se valora también con la medida de fosfatasas alcalinas y con la centellografía ósea. Nuestras 4 pacientes tienen aumento de las fosfatasas alcalinas, pero sus niveles son 10 veces menores que el encontrado en la paciente con osteitis fibroquística, que multiplica 25 veces el valor normal. Fosfatasas alcalinas elevadas se observarían sólo en 25% de los casos de HPT 1° (Broadus, 1981) su incremento es proporcional a la hipercalcemia.

El estudio centellográfico con tecnecio-pirofosfato muestra hipercaptación ósea en las 4 pacientes; predominia en las epífisis de los huesos largos, el carpo o el macizo facial, no observamos franca hiperactividad en el esternón (signo de la corbata) ni se visualizan las suturas craneanas. La distribución es la que se encuentra en los estados de hiperfunción paratiroides, su intensidad la ubica en el llamado estadio 1° (Heugerot, 1982).

A parte de lo descrito, nuestras pacientes no han presentado manifestaciones gastrointestinales, oculares, musculares, neurológicas o psíquicas atribuibles al HPT 1° o la hipercalcemia.

Fisiopatología

Las alteraciones metabólicas se originan en la hiperfunción paratiroides causada por un adenoma en 85% de los casos o por la hiperplasia difusa de las glándulas. Normalmente la secreción de la hormona está regulada por la concentración extracelular de calcio iónico: la hipocalcemia es el estímulo más potente para la secreción, la hipercalcemia, la inhibe. Este control está alterado en el HPT 1°, en el cual la hipersecreción persiste a pesar de la hipercalcemia. El escape al freno se interpretó como autonomía glandular, pero es probable que la regulación funcione con niveles más altos de calcio plasmático, lo que se llama modificación del "set point". Se demostró in vitro que las células de adenomas paratiroides liberan menos hormona a medida que aumenta la concentración de calcio en el medio, pero para obtener 50% de supresión de la capacidad máxima secretora se precisa una concentración de calcio (set point) significativamente mayor que la necesaria para ese mismo freno en células de paratiroides normales (Brown, 1979) (figura 7). Se ha observado también que las células mantienen una se-



El "set point" es el valor de la concentración de calcio del medio con que se produce el 50% de la secreción máxima de hormona paratiroides.

El calcio iónico está medido en milímoles.

Tomado de: BROWN E et al: Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism. Studies in vitro with dispersed parathyroid cells. Am J Med 1979; 66: 923.

FIGURA 7
Regulación por el calcio de la secreción de hormona paratiroides.

creción mínima que es independiente de la calcemia (no suprimeable); si el número de células se multiplica (el caso de un adenoma o una hiperplasia) este factor aumentará la hormona circulante aún con severas hipercalcemias (Slatopolsky, 1984). Es posible que este fenómeno se relacione con el hallazgo de tumores más grandes en los HPT 1° más severos.

La acción directa de la PTH en el riñón, y la hipofosforremia, estimulan la síntesis tubular de 1-25 (OH)₂ D₃, cuya concentración plasmática se eleva en el HPT 1°. Esto promueve la absorción intestinal de calcio, lo que aumenta su absorción neta. En el hueso los osteoclastos activados por la hormona desequilibran el balance resorción-formación y movilizan el calcio fuera del hueso. El aflujo cálcico al sector extracelular es mucho mayor desde intestino que desde el hueso, en los casos de HPT 1° con expresión litiasica (Parfitt 1975). Ese es el origen del exceso de calcio eliminado en la orina (HCa_u absortiva; Kaplan 1977). La magnitud de la calciuria se relaciona significativamente con la concentración plasmática de 1-25 (OH)₂ D₃ (Broadus, 1980).

En el riñón el aumento de la PTH activa la reabsorción tubular del calcio, es decir disminuye la capacidad para excretarlo; este hecho, asociado con el incremento de su absorción intestinal y la incorporación al hueso enlentecida, causa acumulación de calcio en el espacio extracelular e hipercalcemia (Nordin, 1969). Un ingreso masivo de calcio al medio interno no produce hipercalcemia si la capacidad renal para excretarlo no

CUADRO VIII
Acidosis tubular renal

	NF	BG	NA
Paciente	(1)	(2)	(3)
Sexo	F	F	F
Edad de comienzo de la litiasis	30a.	35a.	18a
Cálculo	Cálcico	PCa	Cálcico
Morbilidad	Infecc. Urin I.R.A.	Infecc. Urin Pielolitotomía	Infecc. Urin
Complicaciones	Nefrocalcinosis Nefrectomía polar	Nefrocalcinosis	
Nº cálc. recurr./Nº de años de NL	4/8	7/2	3/18
Creatinina en plasma (mg/dl)	1.7-2.1	2-1.4	0.75
pH en sangre	7.35	6.98	7.35
Res alc-base exc.	9/-10	13/-21	18/-8
pCO ₂	25	20	26
Bicarbonato plasm.	13.8	11.8	16
Cloro plasm mEq/l	105	115	105
Hiato aniónico	11	11	17
K plasm mEq/l	3.8	2.9	3.1
Ca plasm mg/dl	9	8.3	9
FE Ca %	6.2%	2.5%	0.8%
Diuresis (ml)	3.500	2.500	
Ca _u (mg/d)	461-412	220	96
Uric _u (mg/d)	600		250
PTH (nZ)	226		
ECO cervical	2PT de 6 mm		
Centellografía ósea	Hipercaptación Estadio I		
Radiografías óseas	Normal	Normal	
Fosfatases alcalinas	168		111

* Valores en el episodio agudo inicial, 7 años antes del comienzo de la Nefrolitiasis.

está modificada. La hipercalcemia aumenta la carga filtrada y ofrecida al túbulo; del balance entre ese aporte y la actividad de reabsorción resulta la magnitud de la calciuria, que puede llegar a ser normal (Pyrah, 1966).

La fracción excretada del calcio filtrado (FE Ca) no debe estar muy elevada, aún con hipercalciuria, dadas las modificaciones de sus factores. Nuestras 4 pacientes tienen una FE Ca (calculada con el calcio plasmático total) entre 1.04 y 1.5% (cuadro VII), valores que contrastan con el aumento de la FE Ca que observamos en los pacientes con HCa_u Idiopática (cuadro VI). Se han descrito procedimientos más precisos para valorar la actividad tubular de reabsorción de calcio, pero sus dificultades técnicas no los hacen útiles para su aplicación en el diagnóstico de HPT 1°.

En la forma ósea del HPT 1° el aflujo cálcico desde el hueso supera al que procede del intestino; si la función renal declina, lo que es más frecuente en esa forma agresiva, la síntesis de 1.25 (OH)₂ D₃ disminuye y el calcio es movilizado exclusivamente desde el hueso.

Diagnóstico

Exactitud y sensibilidad del método de medida son requisitos necesarios para detectar aumentos leves del calcio plasmático. Hemos medido la calcemia en 75 muestras obtenidas de igual número de donantes de sangre, por el método con EDTA (Laboratorio Central del Hospital de Clínicas) y por el espectrofotometría de absorción atómica -EFAA- (Di Na Mi Ge, Ministerio de Industria y Energía). Los valores medios encontrados en esa población considerada normal fueron: $x = 9.86 \pm 0.43$ mg/dl por EDTA y $x = 9.12 \pm 0.34$ mg/dl por EFAA (P. Rodríguez 1986, no publicado). Por EFAA se hallaron valores de calcemia significativamente menores, algo más próximo a los márgenes de variación normal reconocida por diversos investigadores.

Es destacable que, de las 75 medidas hechas en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas sólo una alcanzó 10.6 mg/dl. A partir de estos datos, en la PNL sospechamos la existencia de hipercalcemia cuando un paciente supera 10.8 mg/dl en el promedio de 3 medidas consecutivas.

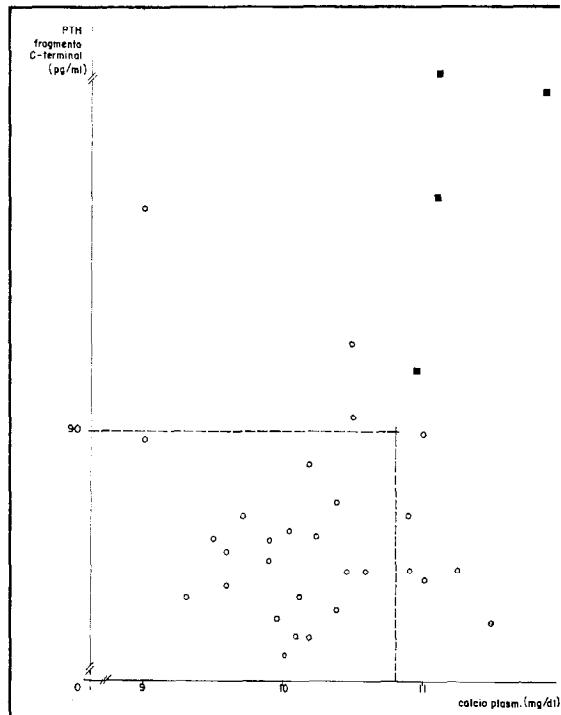


FIGURA 8

Valores de PTH y de calcio plasmático en pacientes con nefrolitiasis.

La demostración de la cronicidad de la HC_{ap} por datos antecedentes (valores reiterados en 12 o más meses) afirma prácticamente el HPT 1°. La HC_{ap} producida por cáncer tiene evolución corta, es casi siempre de mayor magnitud, la masa tumoral es evidenciable y hay lisis ósea en 80% de los casos. Excluido esto, la HC_{ap} crónica de un paciente con litiasis cálctica e HC_{au} se debe a un HPT 1°. No encontramos, y son muy raras en todas las series, otras causas de HC_{ap}: hipertiroidismo, sarcoidosis, síndrome de abuso de leche y alcalinos, intoxicación por vitamina D, etc.

La comprobación de otro signo de hiperfunción paratiroides, humoral u óseo, asegura el diagnóstico de HPT 1°. El índice Cl/P alto (pacientes N° 1 y 3) o un "swing" exagerado de los valores de calcemia (paciente N° 2) aumenta su probabilidad; si el cociente TmP/GFR demuestra estimulación tubular (pacientes N° 2, 3 y 4) la evidencia es definitiva y no se precisarían otros datos del laboratorio (Broadus, 1981). Un valor similar tiene la infrecuente comprobación radiológica de reabsorción subperióstica.

Obviamente un valor de PTH elevado también es decisivo cuando es seguro, pero en ese resultado influyen pericia técnica y sensibilidad del kits; en HPT 1°

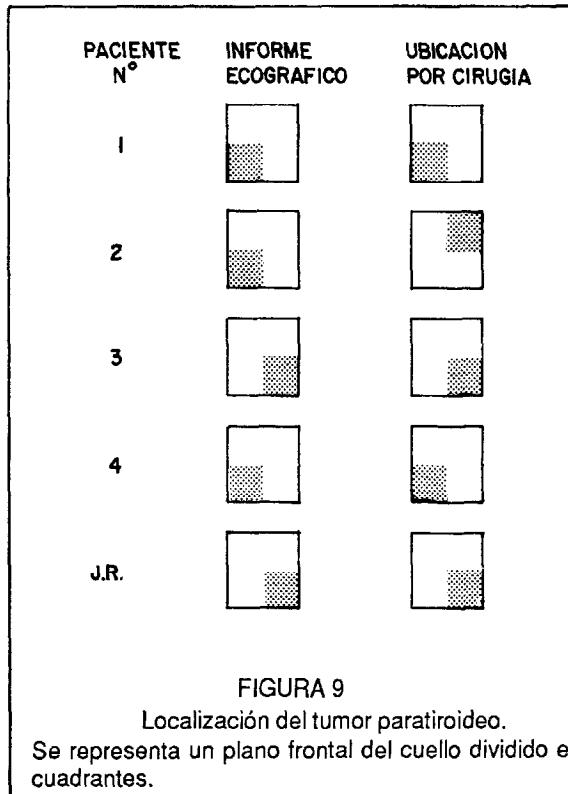


FIGURA 9

Localización del tumor paratiroideo. Se representa un plano frontal del cuello dividido en cuadrantes.

confirmados por cirugía, laboratorios experimentados han hallado valores normales de PTH en 29% (Kao 1982) o 36% (Lafferty 1981) de los casos. Para Coe la utilidad de la medida de PTH es incierta, aún con el hallazgo de valores elevados (Coe, 1980).

En 33 pacientes contamos con los datos de calcemia y hormona paratiroidea: 6 de ellos tienen HC_{ap} y PTH normal y 3 están en la situación opuesta (figura 8). De los 3 casos con PTH elevada y calcemia normal, uno es una acidosis tubular renal distal (ver más adelante) en los dos restantes la normalidad reiterada de todos los valores e índices humorales nos permite dudar de la probabilidad del HPT 1°. En los casos con HC_{ap} confirmada y PTH normal la comprobación del HPT 1° depende de la exploración quirúrgica. Cuando la presunción del diagnóstico es bien fundada y la enfermedad es sintomática (presencia de litiasis) hay indicación de cirugía cualquiera sea el valor de PTH (Purnell 1974, Heath 1980, Scholz 1981). No es aceptable posponer este recurso para el diagnóstico de una endocrinopatía que ha dado manifestaciones renales y puede complicarse (paciente N° 3), el primer objetivo quirúrgico en estos casos es la búsqueda del adenoma o la hiperplasia paratiroidea por la inspección de las 4 glándulas hecha por un cirujano experimentado y motivado en este problema.

La localización preoperatoria del tumor mediante estudios por imágenes no aporta siempre datos concluyentes. La técnica de doble marcación radioisotópica con Talio-201 y Tcneosio-99m, y sustracción de imagen tiroidea, (Young 1983) puede ser útil. La ecografía cervical de alta resolución (10 MHz, tiempo real) localiza

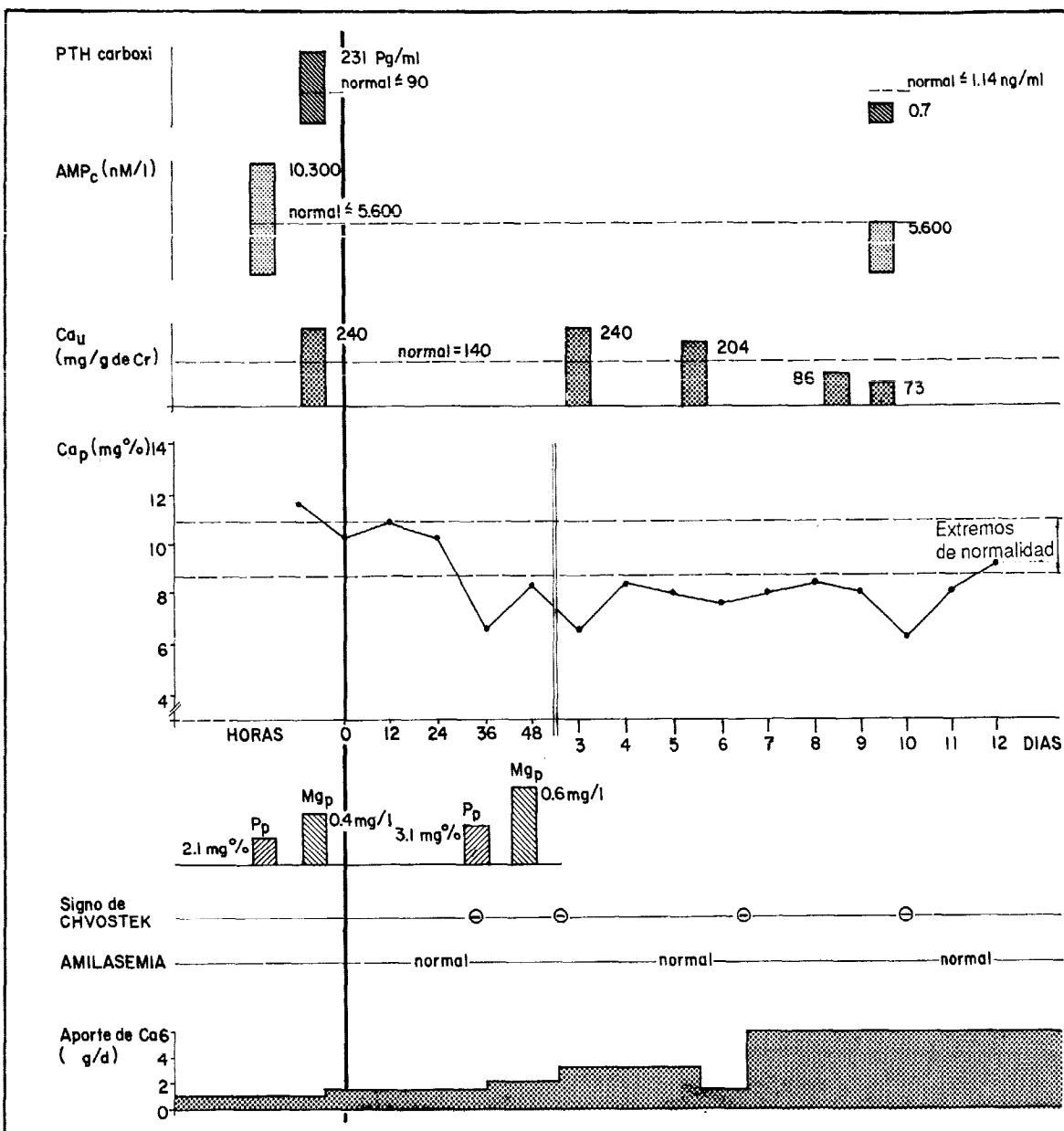


FIGURA 10
Paciente N°1

el adenoma en muchos casos (Clark 1982). Con este procedimiento en nuestro medio (Petersen y col.) se informó la presencia probable de una masa paratiroides, su ubicación y medidas en los 5 pacientes referidos. La cirugía confirmó esos datos en 4 de ellos (cuadro VIII). (figura 9).

El tratamiento quirúrgico de esta endocrinopatía extirpa el tumor paratiroides y consigue suprimir la hiposecreción y sus consecuencias metabólicas. En nuestros casos la táctica fue conservadora: exploración

cervical, reconocimiento de las 4 glándulas y extirpación (sin biopsia) del tumor visible (Attie 1978, Rudberg 1986). Sin desarrollar aquí la evolución postoperatoria se muestra, en la figura 10, las variaciones de la secreción de PTH, la excreción de AMP cíclico urinario y la calciuria, y de las concentraciones plasmáticas de calcio, fosfato y magnesio, en la paciente N° 1 durante los primeros 12 días. Este ejemplo es representativo de lo que observamos en nuestros 4 casos.

La corrección rápida de la hipercalcemia demuestra que la exploración y la adenomectomía fueron completas o que la resección de la aparente hiperplasia (Ca-

so N° 2) fue suficiente. La hipocalcemia alcanzó su nadir en el 2º día; y, salvo escasas parestesias en una paciente, fue asintomática y pronto corregida. El aporte suplementario de calcio no pasó en este caso de 6 g/día y fue menor en los otros; pudo suspenderse siempre antes de 3a. semana. En los HPT 1º con expresión litíásica y poca repercusión ósea el riesgo de hipocalcemias críticas en el postoperatorio es casi nulo; la reanimación metabólica pudo ser manejada con seguridad en la sala de agudos de Nefrología. En el control de la hipocalcemia no se busca su normalización; niveles entre 8 y 9 mg/dl son el estímulo fisiológico para la readaptación funcional de las glándulas hipotróficas restantes.

En 3 años de evolución alejada en 3 pacientes, y uno en la otra, no ha reaparecido la hipercalcemia y no hay actividad litíásica.

El tratamiento no quirúrgico del HPT 1º (Gallagher 1973, Van't Hoff 1983) es una alternativa reciente que puede ser considerada en los casos leves y no complicados, pero cuando el HPT 1º se ha descubierto por la nefrolitiasis tiene indicación quirúrgica.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Una de las litiasis inequívocamente causada por el riñón es la que aparece en la acidosis tubular renal (ATR). Esta patología se origina en un defecto tubular para excretar iones de hidrógeno, o protones (H^+), que genera una acidosis sistémica crónica con repercusión variable en el hueso y el riñón. Puede dar raquitismo u osteomalacia; el daño renal es la nefrocálculos, la insuficiencia renal crónica y la litiasis fosfato-cálcica.

La ATR es infrecuente. Puede descubrirse cuando una patología intercurrente agrava la acidosis y da síntomas, o por el estudio de alguna complicación ósea o renal. Cuando el trastorno tiene baja intensidad suele desconocerse.

De nuestros 3 casos diagnosticamos 2 por el estudio metabólico de la litiasis, el restante evidenció la ATR en una complicación con hipotasemia años antes de formar cálculos. Entre las causas de nefrolitiasis cálcica la ATR representa 3.2% (Ventura 1986), o 3.7% (Coe 1980).

Los cálculos renales aparecen en la ATR distal, llamada clásica o tipo I; la ATR proximal, o tipo II, es mucho más rara y por excepción produce litiasis.

Fisiopatología

La ATR es una acidosis de origen renal distinta de la que se produce en la insuficiencia renal crónica. En la I.R.C. hay, desde etapas tempranas, un déficit de la producción de amoníaco y, a medida que decrece el filtrado glomerular desciende gradualmente la excreción tubular de ácido titulable. En la ATR el trastorno es primario del túbulo, por un defecto en el proximal o el dis-

tal, y la filtración glomerular permanece intacta o disminuye más tarde como consecuencia de complicaciones parenquimatosas de la acidosis: nefrocálculos, nefrolitiasis, infección renal, etc.

El mecanismo del defecto es distinto en el túbulo proximal y en el distal. Normalmente la célula tubular proximal por cada protón que excreta genera una molécula de bicarbonato que va a la sangre. El protón se une en la luz tubular con el bicarbonato filtrado, el H_2CO_3 resultante se disocia en H_2O y CO_2 , que difunden. Así el bicarbonato producido equivale al filtrado y todo sucede como si éste fuese reabsorbido por el túbulo ("reclamación" del bicarbonato). Cuando esta función disminuye aparece la ATR proximal. Se pierde el bicarbonato por el túbulo, y la concentración de bicarbonato en el plasma va decayendo hasta un nivel en el cual el monto que filtra equilibra la capacidad tubular de reclamarlo; el bicarbonato plasmático se estabiliza en esa menor concentración. Esta acidosis es habitualmente poco severa, y las posibles complicaciones renales (hipercalcioruria, litiasis) ausentes o discretas.

En el túbulo distal se eliminan por día entre 70 y 140 mEq de iones hidrógeno, que equivalen a la carga ácida que generan la dieta y el metabolismo. Se excretan en parte como NH_4^+ (con el amoníaco sintetizado en el túbulo) y en parte como ácido titulable. Durante la secreción de protones se regenera bicarbonato para el medio interno. La acidosis tubular distal, o tipo I, es la insuficiencia para excretar H^+ ; esta difunción, específica de la ATR distal, se evidencia en la incapacidad de bajar el pH de la orina. Varias hipótesis se han propuesto para explicar la naturaleza del trastorno tubular: una alteración de la permeabilidad de la membrana celular permitiría que protones normalmente secretados refluyan de la luz hacia la célula tubular (ATR distal por defecto de gradiente transtubular; Seldin 1972); o habría una incapacidad intrínseca del mecanismo secretor de H^+ (Halperin 1974); o un defecto de la reabsorción tubular distal del sodio impediría generar la electronegatividad luminal necesaria para la secreción de protones (ATR por defecto de voltaje, Battle 1987).

En cualquier caso la consecuencia es la acidosis sistémica, metabólica, con consumo de bicarbonato plasmático. El aumento de la ventilación pulmonar disminuye la pCO_2 y puede mantener el pH de la sangre fuera de valores de acidemia. Al disminuir el anión HCO_3^- la electroneutralidad plasmática se preserva con el aumento del anión Cl^- cuya tasa de reabsorción tubular aumenta; se produce la hipercloremia de la acidosis tubular.

Según sea la concentración plasmática de potasio, la ATR distal puede ser hiper o hipopotasémica. En situaciones de ATR por defecto de voltaje, la escasa electronegatividad luminal dificulta la secreción de H^+ tanto como la de K^+ ; éste se acumula en el organismo y aparece la hipopotasemia. Más común en la ATR distal es la comprobación de hipopotasemia. El K^+ se pierde por secreción tubular, que está facilitada (en las

ATR por defecto de gradiente) por la normal electronegatividad luminal y la baja secreción de protones. Se genera un déficit de K total corporal y disminuye su concentración plasmática. Puede haber otros factores para la mala conservación de K⁺ en la ATR distal (Sebastian 1971).

Un hecho propio de la ATR distal, que la distingue de la proximal, es la acumulación incesante de ácido por ineficiencia para excretar la producción diaria; sin embargo, el déficit de bicarbonato no es progresivo: esto indica el recurso a una reserva mayor de tampones que es el mineral óseo.

Consecuencias de la acidosis

La acidosis metabólica sostenida produce hipercalcioria. Ello no sucede en la acidosis respiratoria crónica porque el aumento de la pCO₂ limita la excreción tubular de calcio (Davies 1973). En acidosis producidas por la administración de cloruro de amonio (Reidenberg 1966) o por dietas hiperproteicas prolongadas ricas en aminoácidos azufrados (Schuette 1980) se ha observado el aumento de la calciuria hasta 400 mg/24 horas, sin incremento de la absorción intestinal de calcio y con desmineralización ósea. La acidosis metabólica actuaría directamente en las células del hueso (Barzel 1973) que sería un tampón de los protones; el resultado es la movilización cálcica y la hipercalciuria. Raquitismo u osteomalacia se encuentran en 1/3 de los casos de ATR (Richards 1972).

La HCa_u tiene además un factor renal: la acidosis reduce la reabsorción tubular de calcio (Lemann 1967) demostrable por el aumento de la fracción excretada (FE Ca). Probablemente la acidosis deprime los mecanismos celulares de transporte de calcio y amortigua la respuesta tubular a la PTH (Beck 1976).

La acidosis metabólica perjudica la conversión de la 25(OH)D₃ en 1.25(OH)₂D₃ (Lee 1977). El déficit de actividad de la vitamina D puede explicar la baja absorción intestinal neta de calcio en la ATR, inadecuada para compensar la pérdida renal.

La HCa_u, de fuente ósea y por pérdida renal, crea un balance corporal negativo de calcio; hay tendencia a la hipocalcemia y se estimula la secreción de hormona paratiroides (Coe 1975). El hiperparatiroidismo secundario no es constante y es leve, sus acciones en el riñón y el intestino (medida por la 1.25(OH)₂D₃) están inhibidos por la acidosis.

Historia y diagnóstico

Los 3 casos de la PNL (cuadro VIII) ilustran casi todos los aspectos de esta patología. La encontramos en 3 mujeres pero se distribuye igual en ambos sexos (Pak 1985). Si la ATR es hereditaria la litiasis puede aparecer ya en la niñez, como en la cistinuria, o en la edad adulta. Los cálculos son de calcio; cuando obtuvimos su estudio químico se encontró fosfato de calcio. Sus

formas: brushita, apatita y fosfato octocálcico son los constituyentes habituales. En la paciente N° 2 uno de los cálculos creció rápidamente y tomó aspecto coraliforme, probablemente por el agregado de struvita generada en las infecciones urinarias. En los 3 casos hay reiteradas infecciones urinarias, éstas son más frecuentes en la mujer y suelen complicar la obstrucción por litiasis (la paciente N° 1 tuvo dos episodios de insuficiencia renal aguda obstructiva). La actividad litiasica es variable: desde baja (caso N° 3) a muy activa (caso N° 2). Coe no aporta datos sobre el ritmo de recurrencia en esta patología.

La nefrocalciosis, que observamos en 2 casos, es tan frecuente en la ATR que su hallazgo tiene valor para el diagnóstico. Habitualmente en la nefrolitiasis no hay calcificaciones del parénquima renal, y cuando hay nefrocalciosis (vg. en algunas hipercalcemias) no suelen formarse cálculos urinarios. La coexistencia de cálculos y nefrocalciosis se encuentra en pocos casos de HPT 1^o, en el riñón esponja medular, y a menudo en la ATR. Es una complicación de la ATR distal, es muy rara en la ATR proximal. La cristalización de fosfato de calcio en el intersticio medular renal produce las imágenes radiológicas características. La nefrocalciosis predispone a la infección urinaria y sobre todo a la insuficiencia renal (Hellstrom 1962). Los depósitos cárnicos son irreversibles, pero en muy pocos casos se ha visto su regresión parcial por el tratamiento de la ATR con alcalinos (Coe 1980).

Las dos pacientes N° 1 y 2 tienen insuficiencia renal crónica leve, que debe atribuirse a la suma de nefrocalciosis, las repetidas infecciones urinarias altas y, en la enferma N° 1, a la disminución de parénquima por nefrectomía polar. En ambas la insuficiencia renal no es la causa de la acidosis, que es desproporcionada a la disminución leve del filtrado glomerular. La ATR puede aparecer con clearance de creatinina normal (caso N° 3).

El diagnóstico de ATR se apoya, en los 3 casos, en la disminución del bicarbonato plasmático, con pH sanguíneo normal o descendido, incapacidad de acidificar la orina, hipercalemia e hipopotasemia. La acidosis es metabólica: la reserva alcalina está disminuida, el exceso de base es negativo, el bicarbonato plasmático oscila en la mitad de su valor normal. La compensación respiratoria (hiperventilación) es adecuada cuando la disminución de la pCO₂ equivale a 1 o 1.5 veces la rebaja de bicarbonato. Esto se observa en los casos Nos. 1 y 3, cuyo pH sanguíneo se mantiene normal o está levemente descendido. En el caso N° 2 hubo acidemia (pH 6.98) cuando tuvo el episodio de agravación brusca, pues la ventilación pulmonar se comprometió por la paresia muscular de la hipopotasemia. Fuera de ese episodio la acidosis ha cursado asintomática. El origen tubular del trastorno se reconoce por la incapacidad de disminuir el pH urinario frente a la acidosis (superior a 6 en nuestros casos), por la hipercalemia con hipopotasemia y por la ausencia de causas extrarrenales de acidosis. La elevación del cloro y el descenso del potasio plasmático, en ausencia de diarrea o derivación quirúrgica urétero sigmoidea

que pueden dar ese perfil, señalan la ATR. Hipopotasemia severa (2.9 mEq/l) y sus consecuencias: cuadriparesia flácida con cefaloplejia e insuficiencia ventilatoria, bradirritmia cerebral difusa y arritmia extrasistólica, fue la dramática presentación de la ATR en la paciente N° 2. Recuperada, quedó en tratamiento con bicarbonato de sodio y cloruro de potasio; en los años siguientes descuidó la ingesta de Na HCO_3 y, preocupada por el riesgo de la hipopotasemia recibía sólo CIK. La acidosis persistente produjo la nefrocalcinosis y litiasis actuales. En ninguna paciente hay síntomas atribuibles a la deplección de potasio, excepto posiblemente la poliuria (casos N° 1 y 2) que es desproporcionada con la insuficiencia renal leve y no explicable por una obstrucción parcial de vía urinaria. La hipopotasemia crónica puede causar vacuolización tubular y fibrosis intersticial (Reitman 1956) con incapacidad para concentrar al máximo la orina y la consiguiente poliuria (Berl 1977).

Como se observa en esta breve casuística la intensidad de la acidosis es variable. Las tres pacientes tienen el tipo I (distal) porque no presentan otras disfunciones tubulares como las que se asocian con el tipo II ó proximal, porque la acidosis es importante y hasta grave, sobre todo porque tienen HC_{au} , litiasis y nefrocalcinosis, que son excepcionales en la ATR proximal. El trastorno en la ATR distal suele ser primario y se transmite genéticamente, pero hay casos esporádicos. Tal parece ser el diagnóstico en nuestras 3 pacientes, que carecen de historia de acidosis familiar. Cuando la ATR distal es adquirida (por tóxicos, enfermedades autoinmunes o nefropatía previa) no produce litiasis.

La hipercalciuria también es variable; es absoluta en la paciente N° 1 y marginal en la N° 2, no se encuentra en la N° 3. Wilansky (1957) afirma que la HC_{au} absoluta es rara y que en muchos casos la calciuria es normal. Nuestras pacientes la tienen a pesar de la disminución del filtrado glomerular. En el caso N° 2 la pérdida urinaria de calcio persiste por el irregular tratamiento con bicarbonato. La fosfaturia también aumenta, por la resorción ósea.

La movilización de calcio desde el hueso no produce hipercalcemia porque la capacidad renal para excretarlo no está limitada, en contraste con lo que sucede en el HPT 1°. Observamos una tendencia hacia valores bajos de calcio plasmático en las 3 pacientes. El defecto tubular coadyuvante para la pérdida urinaria de calcio se demuestra por el aumento de la FE Ca (casos N° 1 y 2), cuyos valores son más altos aún que los hallados en la HC_{au} Idiopática. El HPT secundario al balance negativo de calcio se observa en la paciente N° 1, que tiene aumentado el valor de la hormona circulante y presenta, por ecografía, hiperplasia paratiroides. El efecto hormonal sobre el túbulo renal está inhibido por la acidosis, por eso la FE Ca persiste alta.

La osteomalacia se ha encontrado sólo en 1/3 de los casos con ATR (Richards 1972). En nuestras pacientes no vemos signos radiológicos de patologías ósea. La osteopatía es más expresiva cuando hay acidosis

desde la niñez, en el lapso de crecimiento esquelético rápido.

Litogénesis

La formación de cálculos se debe al aumento del producto iónico de fosfato y de calcio en la orina. La saturación urinaria está favorecida por dos factores: 1º) el pH urinario elevado aumenta la disponibilidad de fosfatos para la formación de fosfato octocálcico y de brushita; 2º) el citrato de la orina disminuye, se forman menos complejos solubles de citrato de calcio y aumenta la actividad iónica del calcio. Probablemente esto explique la distinta frecuencia de litiasis entre las acidosis tubulares proximal y distal: en la ATR proximal el citrato es defectuosamente reabsorbido, lo que aumenta su excreción y la formación urinaria de complejos de calcio; en la ATR distal el citrato se reabsorbe y la acidosis acelera su oxidación en las mitocondrias, hay hipocitraturia y facilitación de la litiasis.

ENTERITIS Y RESECCION ILEAL QUIRURGICA (HIPEROXALURIA)

El paciente RLG figura en la lista de las alteraciones metabólicas con el diagnóstico de una enteropatía inflamatoria (enfermedad de Crohn) curada quirúrgicamente. Al consultar en la PNL tenía 42 años, era obeso (91 kg) y etílico, había formado 6 cálculos de oxalato de calcio en 12 años y se le encontró hipercalciuria (4.1 mg/kg/día), hiperuricemia y uricosuria normal con orinas ácidas (pH 5.4) que mantenían elevada la concentración de ácido úrico no disociado (entre 150 y 180 mg/l). Habían dos factores de riesgo de litiasis cálcica, pero además el paciente tenía una resección parcial del ileon por ileitis terminal, desde un año antes de comenzar su historia de litiasis. Resecciones de intestino delgado mayores de 1 metro pueden determinar un aumento de la cantidad de oxalato excretado en la orina (Hylander 1978), que eleva la saturación urinaria por oxalato de calcio, y permite su cristalización y la producción de litiasis.

La hiperoxaluria (HOx_{u}) no se debe a un defecto tubular renal sino a la absorción exagerada de los oxalatos de la dieta, que se produce en el colon (Dobbins 1977) por las alteraciones funcionales que siguen a la resección ileal. La mucosa del colon es una barrera selectiva para las moléculas: permite el pasaje hasta las de un radio de 4 Å y rechaza partículas aniónicas. El ácido oxálico es una pequeña molécula de 2.4 Å y al pH de la luz del colon (7.4) está completamente disociado en dos protones y oxalato, lo que determina una absorción lenta. Esta baja permeabilidad del colon para el oxalato aumenta cuando hay una resección ileal, por varios mecanismos: la malabsorción de grasas produce jabones con el calcio intestinal y el oxalato puede formar otras sales más solubles y absorbibles (Modigliani 1978), la mayor llegada al colon de ácidos grasos de cadena media (ricinoleato) y de sales biliares irrita su mucosa y aumenta la permeabilidad para el oxalato (Fairclough 1977).

Cuando estudiamos este paciente no teníamos la posibilidad de medir los oxalatos en la orina. La excreción normal en el adulto oscila entre 10 y 50 mg/día (Williams 1968), y equivale a la suma de su producción metabólica y la absorción de la dieta. Normalmente la oxaluria representa de 6 a 9 % del oxalato ingerido (Hylander 1978). Cuando existe HOx_u de causa entérica, como probablemente es nuestro caso, se encuentran valores de oxaluria entre 70 y 150 mg/día. HOx_u leves (50 a 80 mg/día) pueden a veces producirse cuando hay un consumo exagerado y habitual de alimentos ricos en oxalato: vegetales de hoja verde (sobre todo espinaca), té y chocolate. La oxaluria varía ligeramente con los cambios en la dieta ya que sólo 2 a 5% de la sobrecarga es excretada. La HOx_u llamada primaria proviene de un trastorno metabólico caracterizado por la sobreproducción endógena de oxalato, alteración de causa genética autosómica recesiva, que puede producir litiasis en la infancia y conduce a la insuficiencia renal grave por los depósitos parenquimatosos de oxalato de calcio (Steinmuller 1985). De las 3 causas de HOx_u y litiasis: entérica, dietética y genética, la entérica es la más común dentro de un trastorno infrecuente.

Desde 1987 la PNL cuenta con la medida de oxalato en la orina. Encontramos HOx_u leve en 2 casos de 11 investigados, en ambos pacientes no hay enteropatía ni evidencia de excesos en la dieta, ambos tienen litiasis de oxalato de calcio y asocian la HOx_u con HCau definida idiopática. En el 10º Congreso Internacional de Nefrología (Londres, 1987) Rose comunicó casos de nefrolitiasis con cálculos oxalocálcicos cuya alteración metabólica combinaba hipercaliuria, en general idiopática pero a veces secundaria a HPT 1º o ATR, con hiperoxaluria leve; algunos casos tenían sólo HOx_u. Parece importante reconocer este trastorno porque tendría una recurrencia más severa de los cálculos y puede controlarse añadiendo vitamina B₆ (piridoxina) al tratamiento. El déficit de piridoxina limita la transaminación de glioxilato a glicina y produce HOx_u, por una alteración metabólica similar a la de la HOx_u primaria. Rose denomina esta patología HOx_u metabólica leve y descarta la existencia de factores absortivos en su producción. Podría ser una variante, atenuada, de la HOx_u primaria con la que tiene similitudes: predomina en el hombre, mejora con vitamina B₆; pero también diferencias: carece de historia familiar, comienza a cualquier edad y tiene a veces remisión espontánea.

RIÑÓN ESPONJA MEDULAR

Hemos reconocido otras afecciones productoras de HCau. En los casos con el llamado riñón esponja medular (REM) o enfermedad de Cacchi-Ricci (1949), se encuentra HCau más de la mitad de las veces (Ekström 1966), asociada o no a otras alteraciones tubulares. El REM es una nefropatía probablemente familiar definida por dilataciones de los túbulos colectores en la porción papilar de la médula, que pueden formar quistes y alojar cálculos cálcicos, de hidroxiapatita u oxalato. Se lo reconoce por las imágenes características que

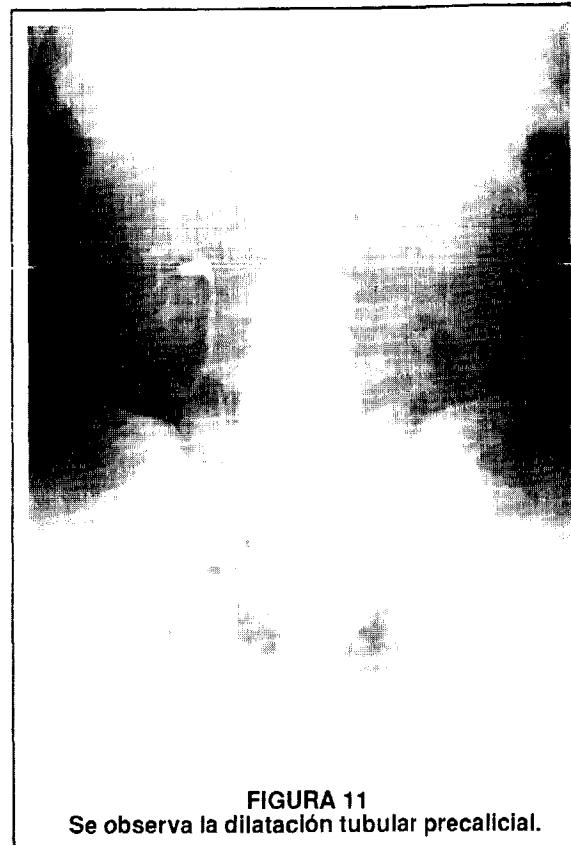


FIGURA 11
Se observa la dilatación tubular precalcial.

aparecen con la urografía intravenosa (figura 11). Su presencia en pacientes con nefrolitiasis se ha estimado entre 3.5 y 21 % de los casos (Yendt 1982); en las series de Zanchetta, Coe y la nuestra (cuadros I y III) es mucho menor.

Nuestra paciente tiene una historia de infecciones urinarias repetidas desde su juventud, y 3 episodios de hematuria sin dolor cólico a los 48 años de edad cuyo estudio radiológico demostró el REM y pequeños cálculos de calcio bilaterales. Las medidas de la calciuria encontraron valores superiores a 300 mg/día. Esta historia reúne los hechos habituales de la enfermedad. Se han descrito su asociación con malformaciones congénitas en 20% de los casos, y adenomas paratiroideos o acidosis tubular renal (Deck 1965) como otros factores de la HCau en el REM.

INMOVILIZACION

En el caso de la paciente M.B. cuya nefrolitiasis atribuimos a la inmovilización física prolongada, la historia es: a la edad de 20 años fue politraumatizada en un accidente de tránsito, enyesada y colocada en posición horizontal durante casi 12 meses. Dos años más tarde un estudio radiológico motivado por dolores lumbaros periódicos, poco intensos, mostró un cálculo opaco de 5 mm en el riñón izquierdo, que fue expulsado. Estudiada en PNL se comprobó: cálculo de oxalato de calcio, ausencia de litiasis residual, ninguna alteración metabólica demostrable. El diagnóstico pudo

ser el de nefrolitiasis cálctica idiopática, pero debe considerarse la posibilidad de una HCau generada y sostenida en el período de inmovilización.

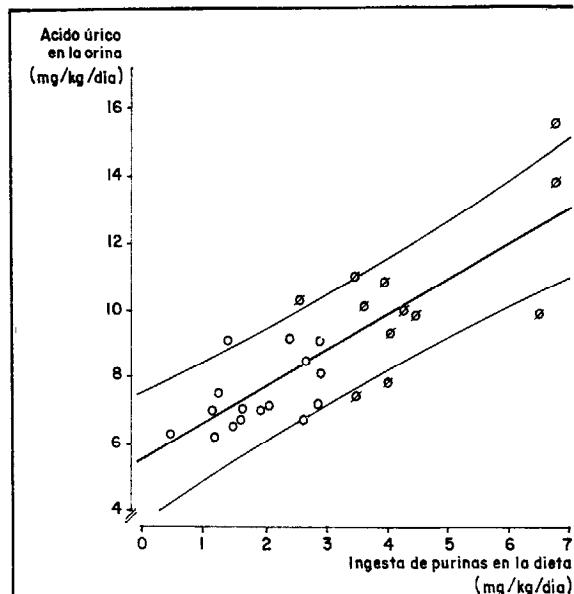
En estos casos se produce una resorción cárquica acelerada con hipercalciuria de origen óseo. Los factores del trastorno han sido estudiados por Dietrick (1948) y Donaldson (1970). Son: 1º) el yacimiento prolongado en decúbito ocasional una pérdida mensual de 0.5 % del calcio corporal (la desmineralización predomina en el calcáneo que pierde 4 % de su calcio por mes), causado por la falta de la función normal de soporte del peso corporal (Issekutz 1966); esto produce HCau, que comienza en pocos días, alcanza su máximo entre 5 y 6 semanas, se estabiliza en valores que superan aproximadamente en 100 mg los basales y puede persistir un año después de terminado el reposo (Stewart 1982); 2º) el trauma causal es un factor de hipercatabolismo asociado; durante algunas semanas existe un balance negativo de nitrógeno y fosfatos (Howard 1945), y durante meses la remodelación ósea es más activa y la fase resortiva más prolongada (Rosen 1978). El balance cárquico es negativo y se agrava por un tercer factor: la inactividad, que inhibe la función de los osteoblastos y la formación ósea. La HCau y la desmineralización por falta de peso se han confirmado en estudios hechos durante las condiciones hipogravitacionales del vuelo espacial (Parfitt 1981).

La inmovilización es la causa de HCau ósea que da con más frecuencia nefrolitiasis, porque suma otros factores litogénicos: hiperfosfaturia, menor citraturia que la que acompaña otros estados de HCau, tendencia a pH_U elevados por la frecuencia de infecciones urinarias con gérmenes que desdoblán la urea (Pyrah 1979). Todos estos fenómenos regresan con la recuperación funcional del traumatizado. Nuestra paciente no ha tenido más cálculos en los 5 años siguientes.

LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DEL ACIDO URICO

Estas pueden causar nefropatía y litiasis. La nefropatía "gotosa" crónica es una entidad de dudosa existencia (Beck 1986). La nefropatía úrica aguda, producida por la brusca y masiva excreción de ácido úrico, difiere de la nefrolitiasis: tiene barro úrico y no cálculos, no produce dolor cólico, la frecuente complicación anúrica es obstructiva, pero de nivel tubular. La gran magnitud de la descarga úrica en esos casos eleva la relación ácido úrico/creatinina en la orina a valores superiores a 1 (normal próximo a 0.4). Para la formación de cálculos no se requiere una excreción úrica tan elevada, sino persistente y sostenida en niveles que aumenten crónicamente la sobresaturación de la orina.

Hay hiperuricosuria (HU_U) cuando la excreción en 24 horas, supera 800 mg en el hombre y 750 mg en la mujer (Gutman 1968). Se admite que la excreción habitual varía alrededor de un promedio de 600 mg/día y que aquellos valores representan el umbral del riesgo de litiasis. La sobresaturación urinaria con ácido úrico y urato sódico depende de la cantidad eliminada y de



Los valores señalados: 0, se obtuvieron con la dieta habitual y los θ, durante períodos de aumento voluntario de ingestión de carne.

La intersección en ordenada es 5.53 mg/kg/día.

De: KAVALACH A, MORAN E, COE F: Dietary purine consumption by hyperuricosuria calcium oxalate kidney stone formers and normal subjects. V Chronic Dis 1976; 29: 745.

FIGURA 12
Ingesta de purinas y uricosuria en sujetos normales.

su concentración plasmática superior a 7 mg/100 ml en el hombre y en la mujer postmenopásica, y mayor de 6.5 mg/100 ml antes de la menopausia.

Contamos 35 pacientes con HU_U, que representan 28.2 % de las alteraciones metabólicas. No incluimos 2 enfermos: con HU_U asociada a hiperparatiroidismo primario y litiasis fosfato-cálcica en un caso, y HU_U con cistinuria y cálculo de cistina en el otro, ya que esas patologías fueron seguramente las causas de litiasis; esto enseña que la investigación metabólica no debe detenerse con el primer hallazgo si se busca conocer y tratar todos los factores litogénicos. De los 35 pacientes con HU_U, 13 tienen HCau Id asociada, lo que es 10.5 % de las alteraciones metabólicas, frecuencia próxima a la esperable considerando las tasas de aparición independientes de estos dos trastornos. Hiperuricemia, y rara vez la gota, observamos en casi la tercera parte de los 35 pacientes con HU_U, (36% para Coe, 40% para Broadus).

Hay un grupo adicional de 14 pacientes litiasicos que presentan sólo HU_U como única alteración demostrable; su frecuencia no es desdenable en nuestra serie (11.3%), la patogenia de los cálculos en estos casos, sin HU_U aparente, la analizamos más adelante.

Hace 20 años se describió la formación de cálculos de calcio en pacientes con gota o hiperuricemia (Prien 1968, Gutman 1968). En 1974 Coe y Kavalach reconocieron la hiperuricosuria vinculada a la litiasis cárquica.

CUADRO IX
Fracción excretada de ácido úrico

Alteración metabólica	FE Ac U x y límites
HIPURICOSURIA	
A) Sin hiperuricemia	
Filtrado glom. normal	11.3% (7.2-17)
B) Con insuficiencia renal leve(*)	14.8%
C) Con hiperuricemia	9.8%
HIPURICEMIA AISLADA (sin hipuricosuria)	
	5% (2.3-7.7)

(*)Clearancia de creatinina entre 50 y 75 ml/min. (Explicación en el texto)

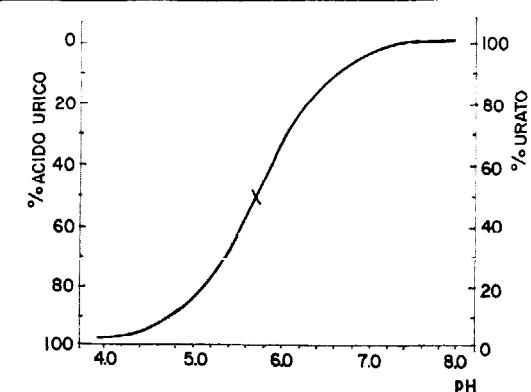
ca, y Coe (1978) definió el perfil clínico de esta entidad: formación de cálculos cárnicos (de oxalato o fosfato, menos frecuentes los mixtos cárlico-úricos) en pacientes con HU_u pura o combinada (HU_u con HC_u), prevalencia masculina, comienzo tardío y alta recurrencia litiasica. En nuestros 94 pacientes con litiasis cárctica, 22.3% tienen HU_u (cuadro III). Esta frecuencia, la proporción de HU_u pura, y de HU_u con HC_u, coinciden notablemente con lo encontrado por Coe y por Zanchetta. Importa observar que HU_u pura produce casi 15% de los cálculos de calcio.

La hiperuricosuria es un trastorno bioquímico más frecuente en el sexo masculino: en nuestra serie 37.8% de los hombres y 22.8% de las mujeres tienen HU_u (la HC_u equivale en ambos sexos, 31%); en los casos con litiasis cárctica la preponderancia masculina de la HU_u es mayor: 37.1% a 13.6% (según Broadus, 30% a 17%).

Fisiopatología

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las bases purínicas endógenas y de las purinas que aporta la dieta. El promedio de ingesta de purinas, próximo a 2 mg/kg de peso corporal/día, genera la mitad del ácido úrico urinario (200 a 300 mg). La uricosuria refleja las variaciones del contenido de purinas de la dieta (figura 12). La tasa de excreción urinaria de ácido úrico aumenta a medida que el consumo de purinas es mayor, la figura muestra que la línea de regresión corta la ordenada en 5.5 mg/kg/24 h, valor que coincide con la uricosuria medida en sujetos normales al cabo de una semana de dieta sin purinas. Este es el valor medio de excreción uríca que proviene del metabolismo de purinas endógenas.

Más de 95% del ácido úrico de la sangre, circula en forma de urato no ligado a las proteínas del plasma, filtra libremente en el glomérulo renal y es reabsorbido casi todo en el túbulo proximal. Su excreción en la ori-



(Modificado de GUTMAN A, YÜ TF: Am J Med 1968; 45: 756.)

FIGURA 13

Disociación de Ácido Uríco en relación al pH; calculado a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach y un pKa para el ac. uríco de 5.75.

Ácido Uríco: forma libre no ionizada.

Urato: forma ionizada como urato monosódico.

na resulta de un proceso tubular de secreción proximal activa, que depende en parte de la uricemia, y de la reabsorción de 80% de esa secreción. La relación que hay entre cantidad de ácido úrico excretado en la orina y la tasa de uratos filtrada en el glomérulo es la fracción excretada (FE Ac U) cuyo valor habitual es menor de 10% del filtrado (Chonko, 1981).

La HU_u revela una producción exagerada de ácido úrico que puede deberse a la "glotonería" de purinas (dietas con más de 4 mg/kg/día de purinas dan HU_u) o, menos veces, a una exagerada producción endógena. Se ha demostrado que la HU_u en los pacientes con litiasis cárctica es de causa dietética en más de 60% de los casos: la restricción de purinas normaliza la uricosuria (Kavalach, 1976), no se acompaña de HU_u (Broadus, 1981). En los otros casos el factor de la HU_u es el elevado catabolismo endógeno: esto es demostrable si la uricosuria persiste mayor de 600 mg/día al cabo de una semana con dieta sin purinas.

En los pacientes con HU_u la relación uricosuria/creatininuria está aumentada; en nuestros casos el promedio es 0.67 (márgenes 0.47 - 0.84), es superior al normal (0.4) y más bajo que el hallado en la nefropatía uríca aguda (mayor de 1).

La comprobación de hiperuricosuria no supone necesariamente un aumento de la FE Ac U, porque los factores de este índice (tasa de uratos filtrada y secreción tubular neta) pueden variar en forma independiente. En la situación habitual de los pacientes que tienen HU_u y uricemia normal, o sea la carga de uratos filtrada en los glomérulos es normal, la FE Ac U debe ser alta: en nuestros casos supera el máximo normal de 10% (cuadro IX). Cuando la HU_u se encuentra en pacientes con insuficiencia renal leve (disminución del filtrado glomerular) la FE Ac U obviamente está elevada; casi 15% es el valor promedio en nuestros casos.

La excreción urica elevada a pesar del filtrado descendido demuestra el predominio de la función tubular para eliminar uratos. Cuanto hay hiperuricemia y el filtrado glomerular es normal, la carga urica filtrada es mayor; frente a ella la uricosuria puede representar una FE Ac U baja: hasta 5% la encontramos en nuestros pacientes con HU_u aislada. Posiblemente el defecto tubular para aumentar la secreción proporcionalmente a la uricemia sea un factor del mantenimiento de la HU_p.

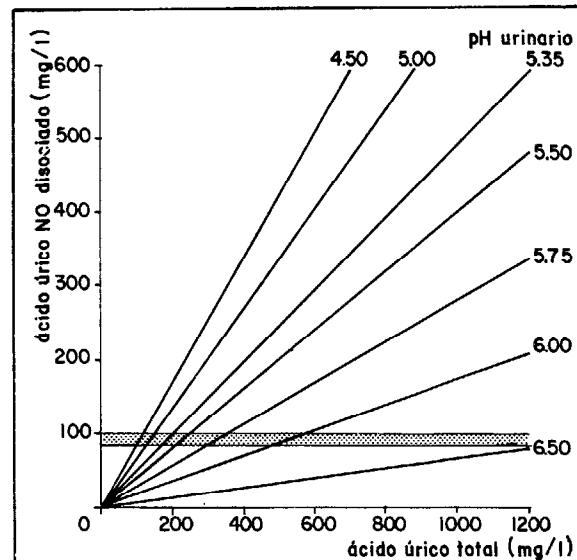
Los pacientes con HU_u o con HU_p aislada suelen tener orina ácida. Se han encontrado pH_u menores de 5 en 48% de las muestras de orina preprandiales en casos de gota con litiasis urica; mientras sólo en 15% de la población sana se alcanza esa acidez (Yü, 1967). El aumento de la excreción de ácido titulable se explica por dos hechos comunes en estos pacientes: 1) su consumo de dietas ricas en purinas de origen animal, cuyos aminoácidos son una fuente mayor de hidrogeniones y 2) una baja excreción urinaria de NH₄⁺ atribuida a un defecto tubular para la desaminación de la glutamina, que disminuye la producción de NH₃ (Gutman, 1963).

El pH_u regula la disociación del ácido urico (figura 13). En orinas muy ácidas (pH_u < 5) el ácido urico ionizado disminuye a 10%, es decir, casi 90% permanece no disociado. Esta forma es muy poco soluble y se la considera importante para la formación de cristales.

La nefrolitiasis en las alteraciones del ácido urico

En PNL observamos la preponderancia de esta patología en el sexo masculino y su comienzo a mayor edad (cuadro II). La excreción de ácido urico en los pacientes con HU_u tiene una magnitud promedio de 980 mg/día con extremos de 760 y 2270 mg/día; es mayor de 1 g/día en 10 de los 35 pacientes. Broadus (1981) refiere valores más bajos de HU_u y sólo 15% de sus casos superan 1 g/día.

La historia natural de esta litiasis muestra su mayor



De: COE F: Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis Kidney Int 1983; 24: 392.

FIGURA 14
Uricosuria. Límite de solubilidad.

agresividad. En los 49 pacientes con alteraciones del ácido urico, 10 presentan insuficiencia renal crónica como consecuencia de la nefrolitiasis (20.4%); en el resto de la población encontramos 7 casos de IRC en 75 pacientes (9.3%). Las complicaciones descritas en el artículo anterior se encuentran en la mitad de los pacientes con HU_p. Es más activo el ritmo de recurrencia de los cálculos y es máximo en los casos con HU_u puro que forman cálculos de calcio: 67 cálculos nuevos/100 pacientes-año (ver cuadro XVII de Nefrolitiasis). Esta mayor gravedad de los trastornos uricos con litiasis cálctica coinciden con lo descrito por Coe en 1978.

Los cálculos fueron estudiados en 42 pacientes; en el

CUADRO X
Tipos de cálculos en trastornos del ácido urico

	Oxalo-cálcico (con/sin P)	Cálcico-Urato	Urico puro	Struvita
Hiperuricosuria (n=19)	13	1	5	
Hiperuricosuria con Hipocalciuria (n=10)	7		1	2
Hiperuricemia aislada (n=13)	11	1	1	

Totales: Cálculos 33'; Uricos 7; Struvita 2.

cuadro X se muestra su tipo en cada forma de la alteración metabólica. Es notable que tanto la HU_u como la HU_p aislada producen cálculos de calcio con mayor frecuencia que de ácido úrico puro (relación casi de 5 a 1).

Litogénesis

Hiperuricosuria y acidez urinaria son los dos factores para la formación de cálculos puros de ácido úrico. El aumento de la excreción de ácido úrico por día o por litro de orina eleva la saturación urinaria en urato de sodio. El pH_u ácido determina el predominio del ácido úrico no disociado (AU no D) sobre el urato. En los pacientes con HU_u cuyas orinas son más ácidas por las particularidades de dieta y función tubular, aumenta sobre todo la saturación por AU no D que es probablemente el constituyente mayor de la "fase sólida". El límite de solubilidad del AU no D es bajo: 90 ± 5 mg/l a 37°. Encima de este límite hay cristalización. El riesgo de litiasis por la uricosuria depende del grado de acidez de la orina: una excreción úrica importante, 1 g/día, produce 850 mg de AU no D cuando el pH_u es 5, menos de 300 mg si el pH_u es 6, sólo 20 mg cuando la orina tiende a la alcalinidad (pH_u 7.2). Para evitar peligrosas concentraciones de AU no D, la uricosuria de 1 g/día debería eliminarse con una diuresis de 2 litros si el pH_u es 6, ó de 6 litros, si el pH_u es 5. Coe (1983) integró en un nomograma las variables: concentración de ácido úrico y pH_u como determinantes de la cantidad de AU no D en la orina (figura 14).

De los 9 pacientes con cálculos úricos puros, 6 tienen HU_u, 1 HU_p aislada y en 2, no se reconocen alteraciones metabólicas (nefrolitiasis idiopática). La ausencia de hiperuricosuria es frecuente en los pacientes hiperuricémicos (gotosos). Se ha demostrado que la frecuencia con que forman cálculos, aumenta con la magnitud de la uricosuria y que más de 20% de ellos tienen litiasis con uricosuria normal (Yü, 1967) (cuadro XI). El factor litogénico es el aumento del AU no D, debido a la acidez urinaria. En los 2 pacientes con cálculos úricos sin alteración metabólica encontramos reiteradamente pH_u próximos a 5 que determinaban concentraciones de AU no D entre 200 y 250 mg/l, en ambos casos. No contamos estas litiasis en el grupo de HU_u de acuerdo con las definiciones establecidas, pero tampoco son estrictamente idiopáticas, pues se reconoce una causa.

Los eventuales aumentos de la uricosuria vinculados a la dieta elevan la saturación y generan cristales que se observan en el sedimento urinario. Para que se forme un cálculo es necesario que el cristal crezca, y este fenómeno requiere la persistencia por lapsos prolongados de uricosuria, acidez o ambos, en niveles que mantengan elevada la sobresaturación urinaria. Por eso, como se ve en el cuadro XI, un simple hallazgo de HU_u predice la formación de litiasis solamente en 50% de los casos.

Los cálculos de calcio son el tipo de litiasis más fre-

CUADRO XI Uricosuria y Litiasis en Pacientes Hiperuricémicos*

Uricosuria (mg/día)	Tasa de formación de cálculos
300-699	11%
700-1.100	21%
1.100	35%
	50%

* Modificado de: YÜ T, GUTMAN A: Uric acid nephrolithiasis in gout: predisposing factors. Ann Intern Med 1967; 67: 1133.

ciente en las alteraciones úricas. Dos mecanismos se proponen para explicar su formación: la nucleación heterogénea y la inactivación de ciertos inhibidores del crecimiento cristalino oxalo-cálcico. Pak aportó un argumento a favor del primer mecanismo (1978): si con una dieta rica en purinas se produce una HU_u la relación producto de formación/producto de solubilidad para el oxalato de calcio disminuye (de 9.94 ± 0.76 a 6.88 ± 0.83). Esto muestra una reducción de la zona de metaestabilidad, la energía necesaria para cristalizar es menor y se facilita el fenómeno de epitaxis sobre cristales de ácido úrico. Existe correspondencia geométrica entre las facetas de los cristales de ácido úrico y de oxalato de calcio (Robertson 1976). Otro mecanismo puede ser: los cristales de ácido absorben mucopolisacáridos ácidos que son normalmente inhibidores del crecimiento de los cristales de oxalato de calcio. La uricosuria, por vía de la inactivación de inhibidores, permitiría la formación de litiasis cálcica (Robertson 1976).

CISTINURIA

Nuestra única observación de nefrolitiasis por cistinuria es una paciente que nos fue enviada con el diagnóstico hecho (Dr. Raúl Cepellini) para completar el estudio metabólico. Es una mujer de 45 años cuya litiasis comenzó a los 22 años y ha formado 17 cálculos de cistina en este lapso.

La investigación metabólica, que incluyó la medida de la oxaluria, confirmó la cistinuria (1125 mg/24 h, normal: 10 a 100 mg/24 h) y reveló una hiperuricosuria de 900 mg/día sin hiperuricemia. Descripciones de esta infrecuente patología pueden encontrarse en la literatura (De Fronzo 1986).

NEFROLITIASIS IDIOPATICA

En un estudio de las alteraciones metabólicas poco puede decirse de la nefrolitiasis idiopática, que se caracteriza por carecer de los trastornos litogénicos re-

conocidos. En nuestra serie, 25 pacientes de los 124 estudiados (20%) no demuestran alteraciones según los métodos de estudio a nuestro alcance. El número disminuye si excluimos aquellos casos con uricosuria normal, cuya bajo pH_U aumenta el ácido úrico no disociado hasta concentraciones de insolubilidad; ahí se reconoce un mecanismo definido de litiasis. El estudio de la oxaluria y la medida de las concentraciones urinarias de los inhibidores de la nucleación, del crecimiento o agregación cristalinos nos permitirá descubrir otras alteraciones litogénicas y rebajar el porcentaje de idiopáticas.

Esta litiasis no tiene caracteres particulares: en 20 pacientes (con cálculo conocido) encontramos 1 con cálculo úrico puro y 1 con litiasis de estruvita, el resto tiene cálculos cárnicos y la mayoría de oxalato de calcio; hay predominio femenino (como en el total de nuestros casos) y la edad de inicio oscila alrededor de 31 años; 5 pacientes en los 25 tienen complicaciones renales (1/5), 2 de ellos con I.R.C. leve. Contrastando con lo que describe Coe, la actividad de este grupo es alta: 61 cálculos recurrentes/100 pac.-año (la media para la población es 43 cálculos recurrentes/100pac.-año).

Es posible que patologías hasta ahora no vinculadas a la litiasis actúen efectivamente como factores de riesgo en algunos de estos casos. Shaikin (1984) ha postulado que variaciones anormales de la calcitonina plasmática pueden asociarse con la producción de cálculos de calcio. En otro trabajo, dirigido al estudio de vinculaciones entre la vasectomía y el riesgo de enfermedad coronaria (Coronary Artery Surgery Study 1987), un análisis preliminar de los datos de 11.205 hombres reveló una inesperada relación epidemiológica entre vasectomía y urolitiasis. El riesgo relativo para la litiasis es máximo en los grupos con edades entre 30 y 35 años y 35 y 40 años (Kronmal 1988); el riesgo ajustado a la edad es 1.67 ($p < 0.001$), según una variante del modelo de azares proporcionales de Coe.

La capacidad para formar cálculos en algunos pacientes que excretan cantidades "normales" de solutos (las habituales en los sujetos sin litiasis), cuando no existen infección urinaria ni factores locales, puede explicarse por un defecto de los inhibidores de la cristalización. Y aún sin una disminución cuantitativa, una relación anormal entre inhibidores y promotores (desbalance en la proporción de citratos y glicosaminoglicanos con respecto a oxalatos), no reconocible por las medidas aisladas de cada uno, puede favorecer la litiasis (Robertson 1978, Baggio 1982). Recientemente Parks y Coe (1986) han enfatizado que el riesgo de la litiasis depende, más que del monto de la calciuria, del aumento del cociente entre calciuria y citraturia, y que ésta es la alteración más uniformemente distintiva de los pacientes con nefrolitiasis comparados con los sujetos normales.

En la litiasis producida por hipercaliuria, el mayor componente cristalino de los cálculos es el oxalato de calcio en la fase monohidratada (COM). La fase dihidratada (COD) suele formar cristales de depósito se-

cundario. Pero cuando la litiasis cárctica es idiopática, el COD es el cristal predominante (Werness 1981). Las moléculas que normalmente inhiben el crecimiento cristalino del COD son (Werness 1979): el pirofosfato, cuya masa urinaria es 10^{-6} M, y el citrato, que alcanza 10^{-3} M; también actúan como inhibidores fragmentos de RNA y glicoproteínas ácidas. Estas moléculas tienen origen renal y enlentecen o frenan el crecimiento o la agregación de los cristales en la orina. Es probable que su producción esté disminuida en los casos con litiasis oxalo-cárctica idiopática, pero ello no está definitivamente demostrado (Robertson 1976, Smith 1980). La vejiga puede contribuir en la formación y excreción de inhibidores (Smith 1984) lo que complica el reconocimiento de esos déficits a nivel piélico-renal. En los pacientes con litiasis idiopática que forman cálculos de fosfato de calcio se ha probado la disminución del magnesio, citrato y pirofosfato urinarios (Howard 1976, Bisaz 1978).

Los mecanismos de acción de los inhibidores son variables. Pueden actuar por la formación de complejos solubles con el calcio (el citrato, algunas glicoproteínas) pero su característica habitual es la capacidad de inhibir la cristalización a muy bajas concentraciones, lo que excluye la posibilidad de formar complejos. Su absorción a ciertas áreas activas de la superficie del cristal bloquea el crecimiento y, a veces, la agregación cristalina: pocas moléculas del inhibidor pueden paralizar 1000 ó más moléculas de cristal (Nancollas 1976). Glicosaminoglicanos, pirofosfato y glicoproteínas ácidas son macromoléculas de más de 10.000 daltons que pueden contribuir a 80% de la actividad inhibitoria.

La orina de pacientes con litiasis oxalo cárctica idiopática presenta a veces una capacidad normal para la inhibición del crecimiento cristalino, pero en cambio, un defecto para detener la agregación de los cristales. En esos casos se ha comprobado hipocitraturia (Kok 1986). Dos glicoproteínas urinarias: la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall recubren los cristales COM y determinan la carga electrostática negativa de superficie que se opone a su agregación; si se reduce la carga se facilita la aglomeración de los cristales. En pacientes con litiasis se ha demostrado una disminución de la capacidad de estas proteínas para inducir una adecuada negatividad de la carga electrostática (Hess 1988, Kim 1988).

La importancia litogénica de estos hechos no está totalmente definida y el estudio de la mayoría de los inhibidores permanece actualmente en el área de la investigación.

Résumé

50% des patients à néphrolithiasie (NL) calcique ont hypercalciurie (H Ca_U), qui peut être idiopathique (Id, 35.1%) ou secondaire à hyperparathyroïdisme primaire (HPT 1 e, 4.2%) ou à acidose tubulaire rénale (ATR, 3.2%). En 7.4%, elle accompagne un autre trouble métabolique (H Ca_U à hyperuricosurie HU_U). Les trou-

bles du métabolisme de l'acide urique se trouvent chez 35% des patients (on y inclut 7% de HCa_U avec HU_U) qui souffrent une lithiasis calcique. Pour le reste, il s'agit de NL idiopathique (19%), à l'exception d'autres troubles métaboliques peu fréquents.

La HCa_U Id définie, produit des calculs plus tôt si on la compare à la marginale: 27 vs 35 ans, et plus active; 45 vs. 25 calculs nouveaux/100 patients-an. La fraction excrétée de calcium est augmentée (défaut de la réabsorption tubulaire) dans la HCa_U Id, et elle accompagne une plus grande absorption intestinale de calcium.

C'est par l'étude métabolique de la NL que 4 cas de HPT 1^e ont été diagnostiqués. L'hypercalcémie signale un possible HPT 1^e qui est affirmé lorsqu'on trouve une augmentation d'hormone parathyroïdienne et confirmée par l'exploration cervicale chirurgicale.

La ATR (baisse du bicarbonate plasmatique et incapacité d'acidifier l'urine) peut mener à une néphrocalcinose (2 cas sur 3) et à une lithiasis calcique. La HCa_U variable provient de l'os et est provoquée par perte tubulaire rénale. Il y a une tendance à l'hypocalcémie (à HPT 2^e) et à l'hypokaliémie. Les calculs se forment par l'augmentation de la saturation urinaire avec phosphate de calcium et par l'hypocitraturie (déficit d'inhibiteur).

La HU_U (par jour et par litre), l'augmentation de la fraction d'acide urique pas dissocié par urines acides, ou l'hyperuricémie isolée (11.3%) sont les gènes uriques reconnus. Ils sont plus nombreux chez l'homme, ont une plus haute fréquence de troubles (insuffisance rénale chronique) et une plus grande récurrence de lithiasis calcique: 67 calculs nouveaux/100 patients-an. Les calculs sont calciques plutôt qu'uriques (proportion 5 à 1).

Voici les autres pathologies lithogènes trouvées: rein éponge médullaire, résection iléale par entérite (lithiasis par hyperoxalurie), cystinurie, polytraumatisme avec immobilisation prolongée.

Summary

Fifty percent of patients with calcic nephrolithiasis (NL) exhibit hypercalciuria (HCa_U), which may be idiopathic (Id) in 35.1% of cases or secondary to primary hyperparathyroidism (PHT), 4.2%, or to renal tubular acidosis (RTA), 3.2%. In 7.4% of cases it is associated with some other metabolic alteration, namely, H Ca_U with hyperuricosuria (HU_U). Disturbances of uric acid metabolism are seen in 35% of patients (including 7% of H Ca_U with HU_U) developing calcic lithiasis. Aside from other infrequent metabolic alterations, the remaining one involves idiopathic NL (19%).

Distinct H Ca_U Id, compared with the marginal type, develops calculi at an earlier stage: 27 vs 35 years and is more active: 45 vs 25 new calculi/100 patients-year.

The excreted fraction of calcium appears increased (failure of tubular resorption) in H Ca_U Id and is associated with a greater intestinal absorption of calcium.

The 4 cases of primary PGT were diagnosed by the metabolic study of NL. Hypercalcemia is indicative of probable primary PHT as confirmed by the presence of parathyroid hormone and surgical cervical exploration. RTA (decrease of plasmatic bicarbonate and failure of urine acidification) may yield nephrocalcinosis (2 in 3 cases) and calcic lithiasis. Variable H Ca_U derives from the bone and is the result of renal tubular loss. There is a tendency to hypocalcemia (with secondary PHT) and hypokalemia. Calculi are formed by the increase of urinary saturation with calcium phosphate and by hypocitraturia (inhibitor deficit).

HU_U (per day or per liter), the increase of the fraction of uric acid not dissociated by acid urine, or isolated hyperuricemia (11.3%) constitute the recognized uric alterations. The latter are prevalent in men with a higher frequency of complications (chronic renal failure and a higher rate of recurrence of calcic lithiasis: 67 new calculi/100 patients-year. Calculi are more frequently calcic than uric, at a 5 to 1 ratio.

Other lithogenic pathologies include medullar sponge kidney, ileal resection from enteritis (lithiasis from hyperoxaluria), cystinuria and polytraumatism with prolonged immobilization.

Bibliografía

1. ALBRIGHT F: A page out of the history of hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1948; 8: 637.
2. ALBRIGHT F, HENNEMAN P, BENEDICT P, FORBES A: Idiopathic hypercalciuria. Proc R Soc Med 1953; 46: 1077.
3. ARNAUD X, STREWLER G: Parathyroid hormone and primary hyperparathyroidism. In: Coe F, ed. Hypercalciuric states. Chicago: Grune & Stratton, 1984: chap 10.
4. ATTIE J, WISE L, MIR R, ACKERMAN L: The rationale against routine subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Am J Surg 1978; 136: 437.
5. BAGGIO B et al: Calcium oxalate nephrolithiasis: an easy way to detect an imbalance between promoting and inhibiting factors. Clin Chim Acta 1982; 124: 149.
6. BARZEL U: The skeleton, parathyroid hormone and acid-base metabolism. In: Frame B, Parfitt A, Duncan H, eds. Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973: 346.
7. BATLLÉ D, ARRUDA J, KURTZMAN N: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. N Engl J Med 1981; 304: 373.
8. BECK LH: Requiem for gouty nephropathy. Kidney Int 1986; 30: 280.
9. BECK N, WEBSTER S: Effects of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization. Am J Physiol 1976; 230: 127.
10. BERL T et al: On the mechanism of polyuria in potassium depletion: the role of polydipsia. J Clin Invest 1977; 60: 620.
11. BISAZ S, FELIX R, NEUMAN WF, FLEISCH H: Quan-

- titative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urine. *Miner Electrolyt Metab* 1978; 1: 74.
12. BORDIER C, ARNAUD C, HAWKER C, TUN-CHOT S, HIOCO O: Relationship between serum immunoreactive parathyroid hormone, osteoclastic and osteocytic bone resorptions and serum calcium in primary hyperparathyroidism and osteomalacia. *Excerpta Med Int Congr Ser* 1970; 270: 222.
 13. BROADUS A: Mineral metabolism. In: Felig Ph, Baxter J, Broadus A, Frohman L, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1981. Chap. 23.
 14. BROADUS A: Nephrolithiasis. In: Felig Ph, Baxter J, Broadus A, Frohman L, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1981. Chap 25: 1119.
 15. BROADUS A et al: The importance of circulating 1,25 dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1980; 302: 421.
 16. BROWN E et al: Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism. Studies in vitro with dispersed parathyroid cells. *Am J Med* 1979; 66: 923.
 17. CACCHI R, RICCI V: Sur une rare maladie kystique multiple des pyramides renales: le "rein en éponge". *J Urol* 1949; 55: 497.
 18. CLARK DH: Parathyroid localization. *Med Times* 1982; 110: 95.
 19. COE F: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978; 13: 418.
 20. COE F: Primary hyperparathyroidism. In: Brenner-Stein, eds. *Nephrolithiasis. Contemporary issues in nephrology*. Livingstone: Churchill, 1980. Vol 5, chap 3.
 21. COE F: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 1977; 87: 404.
 22. COE F: Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24: 392.
 23. COE F, BUSHINSKY D: Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol* 1984; 247: F1-F13.
 24. COE F, CANTERBURY F, FIRPO J, REISS E: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; 52: 134.
 25. COE F, KAVALACH A: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1344.
 26. COE F, PARKS J: Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann* 1980; 93: 60.
 27. COE F, PARKS J, MOORE E: Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300: 337.
 28. COE F, PARKS J, STRAUSS A: Accelerated calcium nephrolithiasis. *JAMA* 1980; 244: 809.
 29. COE F et al: Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int* 1975; 8: 262.
 30. COE F, et al: Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)₂O₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25.
 31. CORONARY ARTERY SURGERY STUDY, INVESTIGATORS AND ASSOCIATES. National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association monograph N°79. *Circulation* 1987; 63.
 32. CHONKO A, GRANTHAM J: Disorders of urate metabo-
 - lism and excretion. In: Brenner D, Rector F, eds. *The Kidney*. 2nd. ed. Philadelphia: W Saunders, 1981: 1023.
 33. DAVIES D: Sixty days in a submarine: the pathophysiological and metabolic cost. *J R Coll Physician Lond* 1973; 7: 132.
 34. DE FRONZO R, THIER S: Inherited disorders of renal tubule function. In: Brenner B, Rector F, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
 35. DECK M: Medullary sponge kidney with renal tubular acidosis: a report of 3 cases. *J Urol* 1965; 94: 330.
 36. DIETRICK J, WHEDON G, SHORR E: Effects of immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men. *Am J Med* 1948; 4: 3.
 37. DOBBINS JW, BINDER JH: Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1977; 296: 298.
 38. DONALDSON C, et al: Effect of prolonged bed rest on bone mineral. *Metabolism* 1970; 19: 1071.
 39. EDWARDS N, HODGKINSON A: Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci* 1965; 29: 327.
 40. EKSTRÖM T, ENGFELDT B, LAGERGREN C, LINDWALL N: Medullary sponge kidney. International Congress of Nephrology, 3rd., 1966. Proceedings. 2: 54.
 41. FAIRCLOUGH PD, FEEST G, CHADWICK VS, CLARK ML: Effects of sodium chenodesoxycholate on oxalate absorption from the excluded human colon. A mechanism for "enteric" hyperoxaluria. *Gut* 1977; 18: 240.
 42. FLOKS R: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or uretral calculi. *JAMA* 1939; 113: 1466.
 43. FUJISAWA Y, KIDA D, MATSUDA H: Role of change in Vitamin D metabolism with age in calcium and phosphorus metabolism in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 719.
 44. GALLAGHER J, WILKINSON R: The effect of ethinylestradiol on calcium and phosphorus metabolism of post-menopausal woman with primary hyperparathyroidism. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 785.
 45. GUTMAN A, YÜ T: An abnormality of glutamine metabolism in primary gout. *Am J Med* 1963; 35: 820.
 46. GUTMAN A, YÜ T: Urica acid nephrolithiasis. *Am J Med* 1968; 45: 756.
 47. HALPERIN M, et al: Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by urinary pCO₂ tensions. *J Clin Invest* 1974; 53: 669.
 48. HAMED I, CZERWINSKI A, COATS B, KAUFMAN C, ALTMILLER D: Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1979; 67: 385.
 49. HEATH H, HODGSON S, KENNEDY M: Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189.
 50. HELLSTROM J, IVERMARK B: Primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 1962; supp: 294.
 51. HESS B, NAKAGAWA Y, COE FL: Effects of nephrocalcin on calcium oxalate monohydrate crystal aggregation and electrostatic surface charge: differences between normal NC and NC from human kidney stones. *Kidney Int* 1988; 33: 340.
 52. HEUGUEROT C et al: Hormonal and bone imaging studies in patients with chronic renal failure on maintenance dialysis. In: Raynaud C, ed. *Nuclear medicine and biology*. Paris, 1982.
 53. HODGKINSON A, MARSHALL R: Changes in the composition of urinary tract stones. *Invest Urol* 1975; 13: 131..
 54. HODGKINSON A, PYRAH L: The urinary excretion of

- calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958; 46: 10.
55. HOWARD J, PARSON W, BIGHAM R: Studies on patients convalescent from fracture, *Bull John Hopkins Hosp* 1945; 77: 291.
 56. HOWARD JC: Studies on urinary stone formation: A saga of clinical investigation. *John Hopkins Med J* 1976; 139: 239.
 57. HYLANDER E, JARNUM S, HENSEN HJ, THALE M: Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal resection, colectomy and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 577.
 58. ISSEKUTZ B et al: Effect of prolonged bed rest on urinary calcium output *J Appl Physiol* 1966; 21: 1013.
 59. KAO P, JIANG N, KLEE G, PURNELL D: Development and validation of a new parathyroid hormone assay. In: *Clinical laboratory annual*. New York: Appleton Century-Crofts, 1982. V 1.
 60. KAPLAN R, MAUSSLER M, DEFTOS L, BONE M, PAK C: The role of 1.25 dihydroxivitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 1977; 59: 756.
 61. KAVALACH A, MORAN E, COE F: Dietary purine consumption by hyperuricosuric calcium oxalate kidney stone formers and normal subjects. *J Chronic Dis* 1976; 29: 745.
 62. KIM B, HESS B, NAKAGAWAY COE FL: Functional heterogeneity of Tamm-Horsfall glycoprotein: Comparison of severe calcium renal stone formers to normal controls. *Kidney Int* 1988; 33: 343.
 63. KOK DJ, PAPAPOULOS SE, BIJVOET DLM: Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1986; 2: 1056.
 64. KRONMAL RA et al: Vasectomy and urolithiasis. *Lancet* 1988; 1: 22.
 65. LAFFERTY F: Primary hyperparathyroidism. Changing spectrum, prevalence of hypertension and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1761.
 66. LEE S, RUSSELL J, AVIOLI L: 25-hydroxy cholecalciferol to 1.25-di-hydroxy cholecalciferol; conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science* 1977; 195: 994.
 67. LEMANN J, LITZOW J, LENNON E: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 1318.
 68. MODIGLIANI R, LABAYLE D, AYMES C, DENVIL R: Evidence for excessive absorption of oxalate by the colon in enteric hyperoxaluria. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 187.
 69. MULDOWNEY F: Diagnostic approach to hypercalciuria. *Kidney Int* 1979; 16: 637.
 70. NANCOLLAS GH: The kinetics of crystal growth and renal stone-formation. In: Fleisch H, Robertson WG, Smith L, Vahlensiek W, eds. *Urolithiasis research*. New York: Plenum Press, 1976: 5.
 71. NORDIN B: hypercalciuria. *Clin Sci Molec Med* 1977; 52: 1.
 72. NORDIN B, PEACOCK M: Role of kidney in the regulation of plasma calcium. *Lancet* 1969; 2: 1280.
 73. PAK C: Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. In Coe F, ed *Hypercalciuric states*. Chicago: Grune & Stratton, 1984. Chap 7: 205.
 74. PAK C: Renal calculi. In: Wyngaarden J, Smith L, eds. *Cecil Textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985. part. 10: 89.
 75. PAK C, OMATA M, LAURENCE E, SYNDER W: The hypercalciurias: causes, parathyroid function and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 387.
 76. PAK C et al: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *Am J Med* 1980; 69: 19.
 77. PAK C et al: Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am J Med* 1978; 65: 593.
 78. PARFITT A: Bone effects of space flight: Analysis by quantum concept of bone remodeling. *Acta Astronautica* 1981; 8:1083.
 79. PARFITT A: Effects of cellulose phosphate and dietary calcium restriction in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci Molec Med* 1975; 49: 91.
 80. PARFITT M, KLEEREKOPER M: Clinical disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Maxwell M, Kleeman Ch, ed. *Clinical disorders or fluid and electrolyte metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1980.
 81. PARKS JH, COE FL: A urinay clacium-citrate index for the evaluation of nephrolitiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85.
 82. PARKS J, COE F, MILLMAN S: Consequences and treatment of idiopathic hypercalciuria. In: Coe F, ed. *Hypercalciuric states*. Chicago: Grune & Stratton, 1984. cap 8: 221.
 83. PEACOCK M, KNOWLES F, NORDIN B: Effect of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *Br Med J* 1968; II: 729.
 84. PEACOCK M, NORDIN B: Tubular reabsortion of calcium in normal and hypercalciuric subjects. *J Clin Pathol* 1968; 21: 355.
 85. PRIEN E, PRIEN E Jr: Composition and structure of urinary stone. *Am J Med* 1968; 45: 654.
 86. PURNELL D, et al: Treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1974; 56: 800.
 87. PYRAH L: *Renal calculus*. Berlin: Springer Verlag, 1979.
 88. PYRAH L, HODGKINSON A, ANDERSON C: Primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1966; 53: 245.
 89. RAISZ L, YAJNIK C, BOWER B: Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 739.
 90. REINDENBERG M, HAAG B, CHANNICK B: The response of bone to metabolic acidosis in man. *Metabolism* 1966; 15: 236.
 91. RELMAN A, SCHWARTZ W: Nephropathy of potassium depletion: clinical and pathological entity. *N Engl J Med* 1956; 255: 195.
 92. RICHARDS P, CHAMBERLAIN M, WRONG O: Treatment of osteomalacia of renal tubular acidosis by sodium bicarbonate alone. *Lancet* 1972; 4: 994.
 93. ROBERTSON W, KNOWLES F, PEACOCK M: Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalatecrystallization. In: Fleisch M, Robertson W, Smith L, Vahlensiek W, eds. *Urolithiasis research*. London, 1976: 331.
 94. ROBERTSON W, MORGAN D: The distributions of urinary calcium excretions in normal persons and stone formers. *Clin Chim Acta* 1972; 27: 503.
 95. ROBERTSON W et al: Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med* 1976; 294: 249.
 96. ROBERTSON WG et al: Risk factor in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol* 1978; 50: 449.
 97. ROSEN J, WOLIN F, FINBERG L: Immobilization hypercal-

- cemia after single limb fractures in children and adolescents. Am J Dis Child 1978; 132: 560.
98. RUDBERG C, et al: Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. Surgery 1986; 99: 643.
 99. SCHOLZ D, PURNELL D: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10-year prospective study. Mayo Clin Proc 1981; 55: 473.
 100. SCHUETTE S, ZEMEL M, LINKSWILER H: Studies on the mechanism of protein induced hypercalciuria in older men and women. J Nutr 1980; 110: 305.
 101. SHAINKIN-KESTENBAUM R, WINIKOFF Y, PARAN E, LISMER L: The role of calcitonin in calcium stone formation. Nephron 1984; 38: 154.
 102. SHEN F et al: Increased serum 1-25 dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. J Lab Clin Med 1977; 90: 955.
 103. SEBASTIAN A, McSHERRY E, MORRIS R: Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): Its occurrence in types I and II RTA despite sustained correction of systemic acidosis. J Clin Invest 1971; 50: 667.
 104. SELDIN D, WILSON J: Renal tubular acidosis. In: Stanbury J, Wingarden J, Frederickson D. Metabolic basis of inherited diseases. 3rd. ed. New York: McGraw -Hill, 1972: 1548.
 105. SLATOPOLOSKY E, MORRISSEY J, MARTIN K, HRUSKA K: Secretion metabolism and peripheral actions of parathyroid hormone. In: Coe F, ed. Hypercalciuric states. Chicago: Grune & Stratton, 1984. Chap 4.
 106. SMITH LH, WERNESS PG, WILSON DM: Metabolic and clinical disturbances in patients with calcium urolithiasis. Scand J Urol Nephrol 1980; 53 (suppl): 213.
 107. SMITH LH et al: Influence of the bladder on calcium oxalate crystal growth inhibition in dogs. Kidney Int 1984; 25: 177.
 108. STEINMULLER D: Primary hyperoxaluria. Renal stone symposium. Cleve Clin Q 1985; 52: 27.
 109. STEWART A et al: Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. N Engl J Med 1982; 306: 1136.
 110. SUTTON R: Use of thiazide diuretics in calcium oxalate nephrolithiasis. In: International Congress of Nephrology, 9. Proceedings. Robinson, ed. New York: Springer Verlag, 1984. v 2: 999.
 111. SUTTON R, WALKER V: Response to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones: Evidence suggesting a defect in renal tubular function. N Engl J Med 1980; 302: 709.
 112. VAN'T HOFF W, BALLARDIE F, BICKNELL E: Primary hyperparathyroidism: the case for medical management. Br Med J: 1983; 2: 1605.
 113. VENTURA J, FERNANDEZ J, OLAIZOLA I, SPINAK B, GAURONAS W, PUENTE R: Hiperparatiroidismo primario. La experiencia nefrológica. In: Tomalino J, ed. Temas prácticos de medicina interna. Montevideo: Librería Médica, 1988. Cap 23: 288.
 114. VENTURA J, OLAIZOLA I, GARCIA M, ZAMPEDRI L: Complicaciones renales de la nefrolitiasis. In: Congreso Latinoamericano de Nefrología, 7', Caracas, 14-19 mayo, 1988.
 115. VENTURA J et al: Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario a partir del estudio de la urolitiasis. In: Congreso Nacional de Medicina Interna, 16', Montevideo, 1985.
 116. VENTURA J et al: Primer estudio clínico-metabólico de la urolitiasis en el Uruguay. In: Congreso Argentino de Nefrología, 7', Buenos Aires, 1986.
 117. WALTON R, BIJVOET O: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2: 309.
 118. WERNESS PG, BERGERT JH, SMITH LH: Crystalluria. J Crystal Growth 1981; 53: 166.
 119. WERNESS PG, DUCKWORTH SC, SMITH LH: Calcium oxalate dihydrate crystal growth. Invest Urol 1979; 17: 230.
 120. WILANSKY D, SCHNEIDERMAN C: Renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. N Engl J Med 1957; 257: 399.
 121. WILLIAMS PM, SMITH LH Jr: Disorders of oxalic metabolism. Am J Med 1968; 45: 715.
 122. YENDT E: Medullary sponge kidney and nephrolithiasis. N Engl J Med 1982; 306: 1106.
 123. YOUNG A, GAUNT J, CROFT D, COLLINS R, WELLS C, COAKLEY A: Location of parathyroid adenomas by thallium-201 and technetium-99 m. Subtraction scanning. Br Med J 1983; 286: 1384.
 124. YÜ T, GUTMAN A: Uric acid nephrolithiasis in gout: predisposing factors. Ann Intern Med 1967; 67: 1133.

