

1.6.5. Hipocitraturia

Presente en el 15-60% de los pacientes con litiasis. La hipocitraturia es más común en las mujeres que en los hombres litiásicos. Una de las causas más frecuentes es la acidosis metabólica. La acidosis tubular renal, las tiazidas, las dietas ricas en proteínas, el ejercicio físico intenso y el aumento en el consumo de sodio pueden ser causas de hipocitraturia [69].

1.6.6. Hipomagnesuria

Se ha demostrado en estudios experimentales con animales que los suplementos de magnesio protegen de la formación de cálculos. Existen estudios donde se observan niveles disminuidos de magnesio en orina en los pacientes litiásicos y otros en los que se demuestra que la proporción magnesio/calcio es un factor de riesgo para la formación de cálculos.

La causa más frecuentes de hipomagnesuria es la enfermedad inflamatoria intestinal debido a la mala absorción. Por ello, muchos pacientes con hipomagnesuria tienen también hipocitraturia [69].

1.7. Factores de riesgo de la litiasis oxalocálcica

1.7.1. Factores predisponentes o intrínsecos

1.7.1.1. Edad

El pico de máxima incidencia de la litiasis renal se sitúa entre los 20 y 30 años. En los hombres suele ocurrir sobre los 28 años mientras que en las mujeres existen dos picos,

uno a los 30 y otro sobre los 50. En el caso de los niños la incidencia es muy baja, y por lo general se trata de cálculos de fosfato amónico magnésico en relación a malformaciones congénitas o infecciones urinarias de repetición y en segundo lugar, aunque menos frecuente, se deben a alteraciones metabólicas hereditarias como la cistinuria [70].

1.7.1.2. Sexo

La incidencia de litiasis según el sexo es de aproximadamente dos hombres por cada mujer excepto en el caso del hiperparatiroidismo, cistinuria o defectos crónicos del tracto urinario superior donde la proporción es mayor en las mujeres [1]. Sin embargo, esta relación tiende a igualarse por el cambio de hábitos de vida de las mujeres, lo cual se ha demostrado en las encuestas radiológicas sistemáticas [71]. A grandes rasgos, este aumento de riesgo de cálculos en el hombre es debido a una mayor excreción urinaria de calcio, oxalato y ácido úrico así como una menor excreción de citrato en la orina. Por el contrario, en las mujeres, un aumento del citrato en orina y una disminución del oxalato urinario parece que sea la causa de las diferencias existentes entre sexos [72].

1.7.1.3. Raza

Los cálculos urinarios son muy infrecuentes en personas de raza negra de África y América, por lo que durante mucho tiempo se pensó que esta raza era inmune a la enfermedad litiásica [73]. Lo mismo ocurre con los nativos de Israel. Goetzee, en 1963, examinó a 162000 africanos y determinó que la incidencia de la enfermedad en 8 años fue sólo del 0,01 % [74]. A pesar de ello, varios estudios realizados en Estados Unidos han demostrado que cuando el nivel socioeconómico, dieta y posibilidad de hospitalización de los negros son parecidos a las de los blancos no hay diferencia de incidencia de litiasis entre los dos grupos [75, 76].

En nuestro país, un estudio parecido realizado por Torres Ramírez y cols., ponen de manifiesto que el menor consumo de lácteos y proteínas animales por parte de la comunidad gitana podrían explicar la menor incidencia de litiasis que sus conciudadanos payos [77].

1.7.1.4. Genética

Una cuarta parte de los pacientes con litiasis renoureteral tienen antecedentes familiares de litiasis [78]. El riesgo de formar cálculos urinarios es 2,5 veces mayor en personas con antecedentes familiares de litiasis.

Varios estudios genéticos han demostrado que un defecto poligénico puede ser la causa de la tendencia familiar a la formación de cálculos de oxalato cálcico [79, 80]. También, aunque de forma menos frecuente, se han detectado familias con litiasis recidivante secundaria a una herencia autosómica dominante así como mutaciones en genes ligados al cromosoma X recesivo de modo que en estas últimas familias, las madres serían portadoras del gen mutado y, tan solo los hijos varones tendrían litiasis .

Otros trastornos productores de litiasis renal son también hereditarios. La cistinuria es un claro ejemplo de enfermedad hereditaria que se transmite de forma homocigota recesiva. La acidosis tubular renal familiar es otra enfermedad hereditaria que se asocia a nefrolitiasis y nefrocalcinosis en un 70 % de los casos así como a hiperoxaluria primaria. A pesar que los antecedentes de litiasis se dan mayormente en los padres de litiásicos, es difícil establecer cuando es debido a una transmisión genética y cuando a factores ambientales y dietéticos que serían muy comunes en los miembros de una misma familia [81].

Recientemente, Mente y cols. analizan el riesgo de desarrollar litiasis en los distintos grupos étnicos de Norte América, y demuestran que sí existen diferencias a pesar de que el clima y geografía es la misma, concluyendo que estas diferencias deben atribuirse al efecto de la genética [82]. Park y cols., realizan un estudio metabólico en 1068 pacientes litiásicos

observando que los litiasicos con antecedentes familiares de litiasis tienen calcemias y calciurias mayores que los litiasicos sin estos antecedentes, de manera que confirman la hipótesis de que los pacientes con antecedentes genéticos presentan alteraciones del metabolismo de calcio que no presentan el resto de pacientes litiasicos [83].

1.7.2. Factores ambientales o extrínsecos

1.7.2.1. Geográficos

La enfermedad litiasica es más prevalente en los habitantes de zonas desérticas, tropicales o montañosas. Finalyson en 1974 revisó la distribución geográfica de la litiasis en el mundo y concluyó que las zonas de más incidencia litiasica son Estados Unidos, Gran Bretaña, Escandinavia, Mediterráneo, India del norte, Paquistán y norte de Australia. Por el contrario, las zonas de menor incidencia son Centroamérica, Sudamérica y la mayor parte de África.

Así, podemos decir que la geografía influye en la incidencia de litiasis y en los tipos de cálculos que aparecen en cada área aunque, el efecto de la localización geográfica puede ser debido a una superposición de los factores ambientales (dieta, temperatura) sobre factores intrínsecos favorecedores de la formación de cálculos [84].

1.7.2.2. Climáticos y estacionales

Se ha demostrado que la incidencia de litiasis es mayor en zonas de clima cálido, como ocurre en determinadas áreas de Estados Unidos y que, la temperatura ambiental influye en la variedad estacional de litiasis, siendo la incidencia mayor durante el verano [85, 86]. Estas variaciones podrían explicarse como consecuencia de una mayor pérdida a través de la perspiración cutánea resultando de ello un volumen urinario bajo, osmolaridad urinaria alta, hiperoxaluria e hipercalciuria así como disminución del pH urinario [87, 88].

Otra teoría es la de que el sol, en contacto con la piel, estimula la producción de 25-hidroxicolecalciferol que se convierte a nivel renal en 1,25 dihidroxi-vitamina D y que aumenta la absorción intestinal de calcio, con lo que aumentaría la hipercalciuria [89].

A pesar de ello, en algunos países de clima muy caluroso como Nigeria u Oriente Próximo, la incidencia de litiasis es muy baja por lo que otros factores distintos al clima deben jugar un papel más importante en la formación de litiasis [90].

Es importante comentar que, con el cambio climático y el calentamiento global al que estamos sometidos actualmente, se espera un aumento de la prevalencia de la enfermedad litiásica en las zonas de mayor cambio. Así, Brikowski y cols. predicen un aumento de la prevalencia de litiasis en aquellas zonas de Estados Unidos con mayor riesgo de litiasis del 40% en el año 2000, al 56% y el 70% en el 2050 y 2095, respectivamente [91].

1.7.2.3. Contaminación ambiental

El cadmio es un elemento que se acumula en el organismo y concretamente en el riñón con una vida media superior a 10 años. La exposición a bajas dosis de cadmio de forma crónica, ya sea por contaminación del agua bebida o bien en aquellos que trabajan en las minas de cobre, y en la industria de acumuladores eléctricos, puede ser un factor que predisponga a la hipercalciuria y litiasis renal cálcica [92].

1.7.2.4. Ingesta de líquidos y bebidas

Existen varios estudios que demuestran que el aumento de la ingesta de agua, y en consecuencia de la producción de orina, disminuye significativamente la incidencia de cálculos urinarios en aquellas personas predispuestas a padecer la enfermedad [93], e incluso disminuye el riesgo de recidiva litiásica [94].

El único ensayo clínico randomizado donde se analiza el beneficio profiláctico de la

1 Introducción

ingesta de agua en pacientes litiásicos es el de Borghi y cols. que llegan a la conclusión que el riesgo de desarrollar cálculos es menor, y el tiempo hasta la recurrencia mayor, si el volumen urinario se mantiene por encima de los dos litros diarios. Al contrario, el riesgo de recurrencia litiásica es mayor si el volumen urinario es menor a un litro ya que, en estos casos la nucleación de los minerales que forman el cálculo se eleva drásticamente [95] .

Por otro lado, existen grupos como el de Millán y cols., que relacionan la composición del agua ingerida con la formación de cálculos y que demuestran que el contenido mineral y de bicarbonato varía tanto en las aguas de consumo doméstico como en las aguas embotelladas, dependiendo de la zona de procedencia [96]. Estudios anteriores al de Millán y cols. no encuentran una asociación estadística entre la dureza del agua y mayor riesgo de litiasis [97, 98].

Por lo que se refiere a otras bebidas, existe mayor controversia sobre la relación de estas con el riesgo de formación de litiasis. Curhan y cols. en un estudio observacional reciente, con una población extensa, demuestran que el café, té, cerveza y vino se asocian con una reducción del riesgo de formación de cálculos. Aunque popularmente se recomendaba la ingesta de cítricos para reducir el riesgo de formación de cálculos, en este estudio el zumo de naranja no se asoció con la disminución de la formación de cálculos. Del mismo modo, a diferencia de estudios previos donde se asociaba la ingesta de refrescos con gas con un aumento de los niveles de oxalato en orina, no se han asociado con un mayor riesgo de litiasis [99, 100].

1.7.2.5. Dieta

La composición de la orina puede estar influenciada por la dieta. Se han sugerido varios factores dietéticos responsables de la litogénesis. Los nutrientes implicados incluyen el calcio, las proteínas animales, el sodio, los carbohidratos, el oxalato, la vitamina C, la

1 Introducción

vitamina B6, el magnesio, fitato, potasio, fósforo y la fibra. De hecho, la composición de los cálculos en una población puede cambiar a medida que cambia el tipo de dieta y el nivel socioeconómico [101].

Es de gran importancia realizar una buena anamnesis sobre la dieta para el estudio de cada paciente litiásico, ya que se han demostrado patrones alimentarios poco comunes (dietas aberrantes) en algunos pacientes litiásicos [102]. Debido a que los pacientes que presentan cálculos pueden cambiar la dieta después de un episodio calculoso, debemos hacer hincapié en los estudios prospectivos, más que en los retrospectivos, de cara a estudiar los factores dietéticos y su asociación con el riesgo de formación de cálculos.

La dieta vegetariana es responsable de una menor excreción de calcio en la orina, disminuyendo así la incidencia de cálculos urinarios y la recidiva de los mismos. Por otro lado, la dieta vegetariana pura es desaconsejable por su alto contenido en oxalatos. Aquellas dietas con alto contenido en proteínas animales, se comportan como claramente litógenas por su acción hipercalcúrica y acidificante urinaria, a la vez que disminuye la excreción de citrato en la orina. De este modo, debe incentivarse el consumo de vegetales con fibra y limitar el consumo de proteínas [103, 104].

Es clásica la recomendación de dietas bajas en contenido cálcico para el tratamiento de las litiasis cálcicas con o sin hipercalcemia demostrada. Sin embargo, diferentes estudios prospectivos han mostrado una correlación inversa entre la ingesta de calcio en la dieta y el riesgo de aparición de nuevos cálculos tanto en hombres como en mujeres [93, 105]. Así, dietas ricas en calcio (>1000 mgr/día) pueden producir hipercalcemia y como consecuencia aumento del riesgo litógeno; por el contrario, restricciones importantes del calcio (<400 mgr/día) aumentan la oxaluria debido a que no se forman en la luz intestinal complejos no absorbibles de calcio-oxalato y se favorece la absorción intestinal de oxalato. Borghi y cols., en un estudio prospectivo y randomizado, llegó a la conclusión de que una dieta con un contenido normal en calcio reduce el riesgo de recurrencia en

un 50% [106].

Aunque está claro hoy en día que no debe prescribirse la restricción de lácteos en la dieta, es aún tema de debate cuál es el mecanismo por el que una dieta rica en calcio protege de la formación de cálculos. La teoría más aceptada es que una dieta baja en calcio puede promover la formación de cálculos cálcicos por aumento de la absorción de oxalato (normalmente solo un 10% del oxalato de la dieta es absorbido en el tramo intestinal, si se restringe la ingesta de calcio esta absorción del oxalato puede triplicarse). Además, aumenta la pérdida de masa mineral del hueso que ya suele estar disminuida en pacientes con hipercalciuria [101].

En cuanto al oxalato, no está claro el papel de este en la dieta como favorecedor de la formación de litiasis de oxalato cálcico, ya que la mayor parte del oxalato excretado por la orina proviene de su producción endógena y solo una pequeña parte proviene del oxalato ingerido con la dieta [102]. Hasta la fecha no se ha determinado de forma prospectiva cuál es la repercusión del oxalato procedente de la dieta sobre la formación de cálculos urinarios, por la dificultad en la medición del contenido de oxalato en la dieta. Varios estudios recientes han desarrollado métodos de medición precisa del oxalato en la dieta, de manera que se abre una nueva línea de investigación en este campo [107].

La vitamina C (ácido ascórbico) puede metabolizarse a oxalato, de manera que un consumo elevado de esta vitamina puede aumentar el riesgo de formar cálculos de oxalato cálcico [108]. Al contrario, la vitamina B₆ está implicada en el metabolismo del oxalato, de manera que niveles bajos de esta vitamina aumentarían el riesgo de formación de cálculos de oxalato cálcico aunque este efecto sólo se ha demostrado en mujeres [109].

El sodio debe restringirse en la dieta de aquellos pacientes litásicos, tanto en hipertensos como en normotensos, ya que incrementos de la ingesta de sal de más de 150 mEq/día promueven una mayor excreción urinaria de calcio del mismo modo que, la restricción de sodio decrece el calcio urinario porque disminuye su filtración glomerular y aumenta

1 Introducción

la reabsorción tubular distal del mismo [110, 111].

Los azúcares refinados y la fructuosa deben limitarse también en la dieta del paciente litiásico, pues una ingesta rica en este tipo de azúcares estimula la acción de la insulina reduciendo la absorción de calcio en el túbulo distal, aumentando su excreción urinaria y como consecuencia provocando hipercalciuria y aumento del riesgo litógeno urinario [112, 113].

En cuanto a los factores dietéticos protectores debemos mencionar el magnesio y el fitato. El magnesio disminuye la absorción de oxalato en el intestino disminuyendo así la sobresaturación urinaria de oxalato. A pesar de que los suplementos de magnesio han dado buenos resultados en estudios con animales de experimentación, en la actualidad aún no está claro si el aporte suplementario de magnesio en la dieta puede tener un efecto beneficioso [101]. El fitato se encuentra a concentraciones elevadas en alimentos ricos en fibra, como en las semillas de cereales, legumbres y frutos secos, en forma de una sal insoluble conocida como fitina que tiene una fuerte capacidad inhibidora de la cristalización de sales cálcicas. Se ha demostrado que la incidencia de litiasis oxalocálcica en países con un elevado consumo de cereales no refinados es mucho menor que en países industrializados y que las dietas ricas en fitato se asocian a menor incidencia de litiasis renal [114, 45]. La hipopotasemia estimula la reabsorción de citrato a nivel renal, por lo que dietas restrictivas en potasio pueden aumentar la excreción urinaria de calcio [101].

A grandes rasgos, las dietas peligrosas desde el punto de vista puramente dietético son las hiperproteicas, saladas, pobres en residuos y escasas de frutas, perfil por otra parte típico de la comida rápida de nuestra sociedad “moderna”.

1.7.2.6. Enfermedades sistémicas

En los últimos años se ha estudiado la relación entre distintas enfermedades metabólicas y la litiasis llegando a la conclusión de que la litiasis es una enfermedad sistémica:

■ Hipertensión arterial

Varios estudios han descrito una asociación entre la hipertensión arterial y el riesgo de padecer litiasis renal, aunque la secuencia de esta relación no queda clara. Existen grupos como el de Cappucio y cols., que demuestran en un estudio prospectivo como la hipertensión aumenta el riesgo de litiasis [115]. Otros estudios como los de Madore y cols., sugieren que los cálculos renales son los responsables de la hipertensión [116].

El tipo de litiasis más frecuente en los pacientes hipertensos son la cálcica y la de ácido úrico. De hecho, en los pacientes hipertensos se detecta un aumento de la excreción urinaria de calcio, ácido úrico, oxalato y materia orgánica, así como una mayor sobresaturación de oxalato y fosfato cálcico que en la población sana [117]. Todas estas alteraciones se comportan como favorecedoras de la formación de litiasis de oxalato cálcico .

■ Hipercolesterolemia

Está demostrado en ratas de experimentación, que una dieta rica en colesterol y grasas produce un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol, y en la excreción urinaria de proteínas, calcio y oxalato [118]. Pieras en su tesis doctoral propone que el mecanismo que relacionaría la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial serían los mismos, y se explicaría por el incremento del metabolismo oxidativo secundario con la producción de radicales libres, generando materia orgánica que serviría como nucleante heterogéneo para los cristales de oxalato cálcico monohidrato [119].

■ Hiperuricemia

El ácido úrico es un nucleante heterogéneo de la cristalización de oxalato cálcico. Un antecedente de gota aumenta el riesgo de desarrollar cálculos en un 50 %, ya sean de ácido úrico o de oxalato cálcico [120]. Pieras, demuestra en su tesis doctoral que la prevalencia de hiperuricemia es mayor en la población con litiasis oxalocálcica que en la población sana, siendo mayor en el caso de los cálculos de cavidad (60 %) que en los

papilares (20%). La producción de radicales libres secundaria a la hiperuricemia y la peroxidación de lípidos de las membranas celulares explicarían un aumento de proteínas en la orina y de restos celulares (detectados en los pacientes con hiperuricemia), que se comportarían como nucleantes para los cristales de oxalato cálcico monohidrato [119].

▪ Diabetes

Existen varios estudios que demuestran una mayor prevalencia de litiasis en la población diabética que en la población sana, independientemente de la dieta y del tamaño corporal. Por ejemplo, se ha demostrado que el tener antecedente de diabetes mellitus tipo II aumenta el riesgo de presentar litiasis del 30 al 50% en las mujeres, y que se explicaría por el efecto de la resistencia insulínica. En la orina de los pacientes diabéticos, se ha detectado una mayor cantidad de ácido úrico, menor pH, menor cantidad de citrato y mayor cantidad de oxalato y calcio, favoreciendo todo ello la formación de litiasis oxalocálcica [121, 122].

▪ Obesidad

La obesidad es un problema de salud en aumento en todos los países occidentales. El aumento del tamaño corporal, independientemente de la dieta, se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar litiasis, siendo esta asociación mayor en el sexo femenino. Por ejemplo, en aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 el riesgo de litiasis es de un 30% en los hombres y un 60% en las mujeres si lo comparamos con un IMC de 21 a 23 [123].

Se ha demostrado que el pH urinario es inversamente proporcional al IMC y que, a mayor IMC, aumenta la excreción urinaria de ácido úrico, sodio y oxalato. La hiperinsulinemia asociada a la obesidad ayudaría también a una mayor absorción de calcio en el intestino y posterior excreción urinaria, favoreciendo todas estas alteraciones la formación de litiasis [124]. Existen también estudios que demuestran que los pacientes litiásicos obesos tienen un riesgo dos veces mayor de recurrencia comparado con los litiásicos no obesos [125].

Ya que la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar patologías crónicas como la hipertensión, la hipercolesterolemia y diabetes, y a la vez todas ellas actúan como factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, se cree que el mecanismo de acción favorecedor de litiasis podría ser común al de la enfermedad coronaria [126].

- Osteoporosis

La padece una de cada cinco mujeres mayores de 45 años. Existen varios estudios que demuestran que los pacientes litiásicos tienen un densidad mineral ósea menor y que esta disminución es mayor en pacientes con hipercalciuria. El nexo común entre osteoporosis y litiasis renal es debido a la pérdida de fosfatos a nivel urinario. Al mismo tiempo, la litiasis renal es producto tanto de la propia osteoporosis, como del ejercicio físico limitado que muchas veces la acompaña, de los fármacos empleados en su tratamiento, así como a una tendencia a la acidosis metabólica secundaria a dietas aberrantes [127].

El tratamiento actual de la hipercalciuria en pacientes con osteopenia es controvertido. La restricción de calcio está contraindicada siendo, según mencionan Arrabal y cols., actualmente el uso de bifosfonatos asociado o no a tiacidas el tratamiento con el que se obtendrían mejores resultados [128].

- Úlcera gastroduodenal

Se ha observado una mayor prevalencia de litiasis en pacientes con úlcera gastroduodenal, aunque no queda claro la causa de estas diferencias. Antiguamente, Golematis y cols. consideraban que los pacientes con úlcera péptica tendrían una mayor incidencia de litiasis, debido a la mayor ingesta de calcio y bicarbonato sódico en la dieta, lo que comunmente se llamaba el síndrome de leche-alcalinos [129].

Más recientemente, Pieras y cols. observan una alta prevalencia de antecedente ulceroso en los pacientes con cálculo papilar y una prevalencia nula de este antecedente en pacientes con cálculo de cavidad, atribuyendo dichas diferencias a una posible lesión epitelial

común en el mecanismo de acción de la úlcera duodenal y de los cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar [130].

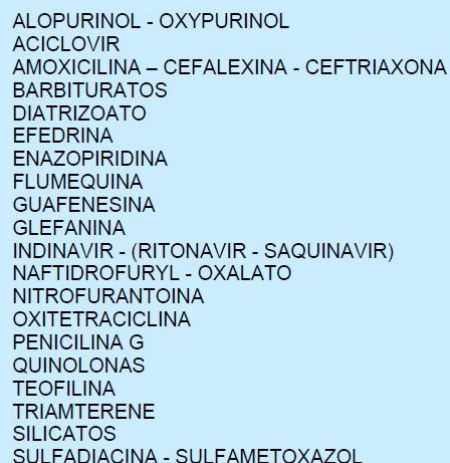
1.7.2.7. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una agrupación de factores de riesgo relacionados entre sí que conllevan un aumento del riesgo aterosclerótico, de diabetes mellitus tipo 2 y, a un aumento de la mortalidad en general [131]. Se calcula que en los Estados Unidos la prevalencia de este síndrome en los mayores de 20 años es del 25 % aunque, varía según la edad, sexo, raza, estilo de vida y la definición empleada para diagnosticarla.

A pesar de las múltiples definiciones que se han propuesto para este síndrome, en general existe un consenso de que los principales componentes que lo definirían son: la obesidad, hipertensión y alteración en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. De tal forma que los pacientes con estas alteraciones tendrían en común un estado pro-inflamatorio, que desencadenaría a un estado de hipercoagulabilidad sanguínea incidiendo en la relación entre arteriosclerosis y litiasis.

Existen varios estudios que relacionan alguno de los componentes de este síndrome con la enfermedad litiásica o con alteraciones bioquímicas favorecedoras de litiasis, ya descritos en apartados anteriores, pero pocos en los que se evalúen el conjunto de ellos. West y cols. en un estudio observacional con una amplia cohorte, constatan que el síndrome metabólico y los elementos que lo definen se asocian con los antecedentes de litiasis renal y que el cumplir dos o más criterios de este síndrome aumenta significativamente el riesgo de padecer litiasis [132]. Rendina y cols., en un estudio similar al de West, relacionan los componentes del síndrome metabólico con el hallazgo o no de litiasis ecográfica y observan que ambos se asocian significativamente aunque de forma distinta en función del sexo [133].

Figura 1.2: Fármacos litógenos por mecanismo directo según Ibarz y cols [102].

A light blue rectangular box containing a list of nephrotoxic drugs. The text is in all caps and lists various pharmaceuticals known to cause kidney damage.

ALOPURINOL - OXPURINOL
ACICLOVIR
AMOXICILINA - CEFALEXINA - CEFTRIAXONA
BARBITURATOS
DIATRIZOATO
EFEDRINA
ENAZOPIRIDINA
FLUMEQUINA
GUAFENESINA
GLEFANINA
INDINAVIR - (RITONAVIR - SAQUINAVIR)
NAFTIDROFURYL - OXALATO
NITROFURANTOINA
OXITETRACICLINA
PENICILINA G
QUINOLONAS
TEOFILINA
TRIAMTERENE
SILICATOS
SULFADIACINA - SULFAMETOXAZOL

1.7.2.8. Fármacos litógenos

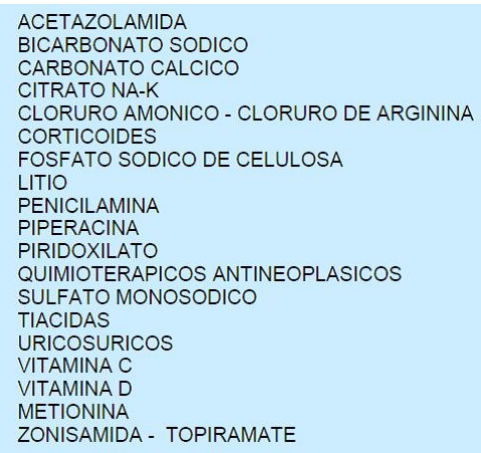
La media de litiasis medicamentosa és del 1% oscilando entre el 0,8-2,5% en función de las series, momento del estudio y el método analítico que se haya utilizado, siendo el factor determinante el uso de los retrovirales para la enfermedad del SIDA, ya que han marcado un antes y un después de este tipo de cálculo, seguidas de las terapias farmacológicas aplicadas a la osteoporosis [102].

La série actualizada más amplia es la del Hospital Necker con 370 cálculos de origen medicamentosos sobre un total de 21.510, lo que representa un 1.6% de todos los tipos de cálculos. De los 370 cálculos, en 238 casos el cálculo está compuesto por el fármaco y en el 140 restantes, el fármaco promueve la formación de una litiasis de estructura habitual al modificar la composición urinaria [134].

El consumo de fármacos de mecanismo directo ocasionan litiasis cuya composición es la misma que el fármaco o alguno de sus metabolitos urinarios (Figura 1.2). El consumo de fármacos indirectamente litógenos ocasiona cálculos de composición habitual, debido a que modifican la composición urinaria produciendo alteraciones bioquímicas litógenas como pueden ser hipercalciurias, pH urinario muy alcalino o ácido e hiperoxalurias

1 Introducción

Figura 1.3: Fármacos litógenos por mecanismo indirecto según Ibarz y cols [102].



ACETAZOLAMIDA
BICARBONATO SODICO
CARBONATO CALCICO
CITRATO NA-K
CLORURO AMONICO - CLORURO DE ARGININA
CORTICOIDES
FOSFATO SODICO DE CELULOSA
LITIO
PENICILAMINA
PIPERACINA
PIRIDOXILATO
QUIMIOTERAPICOS ANTINEOPLASICOS
SULFATO MONOSODICO
TIACIDAS
URICOSURICOS
VITAMINA C
VITAMINA D
METIONINA
ZONISAMIDA - TOPIRAMATE

(Figura 1.3).

Existe otro grupo de fármacos que actúan como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico. Una de ellas, el fluoro, está relacionado directamente con los valores que alcance su concentración en orina y de su solubilidad en el medio.

La precipitación del fármaco en la orina no siempre finaliza con la formación del cálculo. En ocasiones se produce tal cristaluria que puede abocar al fracaso renal agudo y precisar de hemodiálisis hasta estabilizarse la situación [102].

1.7.2.9. Ocupación

Se ha demostrado que la incidencia de litiasis es mayor en pacientes expuestos a agentes tóxicos, en personas que trabajan a altas temperaturas, aquellos con ocupaciones sedentarias y pacientes con un mayor nivel socioeconómico.

- Agentes tóxicos

Por lo que se refiere a la exposición a agentes tóxicos, se ha descrito un aumento de la enfermedad litiásica en aquellas personas expuestas a: herbicidas, pesticidas, productos de limpieza, desinfección, agentes de la industria química y carburantes.

1 Introducción

De la poca bibliografía existente la más conocida es la referente al etilén-glicol (igualmente utilizado como anticongelante en los coches que como conservante en la industria alimentaria). La ingesta masiva puede producir hiperoxaluria y como consecuencia nefrocalcinosis e insuficiencia renal aguda. A través de la piel se absorbe cuando se usa en la industria textil, como por ejemplo durante el grabado de la seda [135]. Inicialmente se creía que la lesión renal secundaria a la intoxicación de esta sustancia era debida a sus metabolitos. Actualmente, se cree que la lesión renal producida durante la intoxicación de etilén-glicol, sería consecuencia del depósito de cristales de oxalato cálcico monohidrato a nivel renal [136].

La intoxicación crónica por cadmio y berilio, como en el caso de los mineros, produce una enfermedad pulmonar similar a la sarcoidosis con hipercalcemia e hipercalciuria. Este mecanismo litógeno se ha descrito en la industria de acumuladores eléctricos y se explicaría por el daño renal, secundario a la intoxicación de estas sustancias, que condicionaría la aparición de acidosis tubular, proteinuria, hiperfosfatemia e hipercalciuria [137].

Los agricultores, por su periódica exposición a pesticidas y herbicidas empleados para la fumigación, o los trabajadores que utilizan productos de desinfección y limpieza, y las profesiones expuestas a la inhalación de sustancias tóxicas en general, también tienen ocupaciones con riesgo litógeno.

Todo esto sugiere que, así como expuso Pieras en su tesis doctoral, la exposición a determinadas sustancias tóxicas podría estar relacionada con el mecanismo de formación de los cálculos papilares, en el que la sustancia tóxica actuaría como promotor de una lesión papilar, sobre la que se asentaría la litiasis papilar a través de un proceso de nucleación heterogénea. Los cálculos papilares se dan más en las personas expuestas a citotóxicos, o a otras alteraciones del epitelio de recubrimiento de la papila como en pacientes con antecedentes de ulcus duodenal [119].

- Temperaturas altas

Las personas que trabajan a altas temperaturas tienen un riesgo mayor de formar cálculos como en el caso de los ingenieros navales y trabajadores de los barcos [138]. Los estudios realizados por Atan y cols. en trabajadores navales demuestran una mayor incidencia de litiasis en base a dos mecanismos: volumen urinario bajo e hipocitraturia [139]. Por todo ello, y tal y como recomendaban Borghi y cols., los pacientes que trabajan a temperaturas elevadas, deberían aumentar la ingesta líquida [140].

- Nivel socioeconómico

Se ha descrito una mayor incidencia de cálculos urinarios en determinadas profesiones como cirujanos, pilotos y ejecutivos, aunque parece que la asociación de estas profesiones a clases sociales altas, con un poder adquisitivo mayor y mayor estrés podrían tener un papel más importante que la profesión en sí [141].

Una de las más amplias revisiones bibliográficas sobre la influencia del nivel socioeconómico, edad, relación entre sexos, composición del cálculo y localización de los mismos es la realizada por Asper . En esta revisión, se define un patrón típico de paciente litiásico en las sociedades avanzadas, que es aquel adulto con alto poder económico, más del 25 % de pacientes mujeres, más del un 60 % de cálculos de oxalato cálcico y menos del 10 % de cálculos de ácido úrico. Al contrario, la distribución de la litiasis en los países de bajo nivel económico sería parecida a la observada en el pasado en Europa, es decir, alta frecuencia en niños, más de un 40 % de cálculos vesicales, menos del 20 % de mujeres, menos de un 40 % de cálculos de oxalato cálcico y más del 30 % de cálculos de ácido úrico [142].

Del mismo modo, Robertson y cols. estudian también la relación entre ocupación, clase social y riesgo de litiasis, llegando a la conclusión de que el riesgo de litiasis cálcica es mayor en los países, zonas, o sociedades de mayor nivel socioeconómico, de manera que estos pacientes tendrían unos ingresos mayores y más acceso a la compra de proteínas

animales [141].

1.7.2.10. Estrés

Se ha relacionado el estrés como factor de riesgo en la litiasis oxalocálcica. El ejercicio extremo, que entraría dentro del estrés físico agudo, puede favorecer la formación de cristales de oxalato cálcico sin que se hayan demostrado alteraciones del metabolismo mineral, como es el caso de los corredores de maratón [143].

La relación entre estrés emocional y litiasis se comenta en el último apartado de la introducción.

1.8. Estrés y salud

El estrés se define como aquel estado en el que la homeostasis del individuo está alterada o se percibe como alterada de modo que ésta se reestablece mediante un amplio repertorio de respuestas conductuales y respuestas adaptativas psicológicas por parte del organismo.

Existe una larga lista de potenciales estresores que pueden actuar ya sea a nivel físico como a nivel emocional. Tanto la magnitud como la duración o cronicidad del factor estresor son importantes. Cuando el factor que actúa como estresor supera un determinado nivel de severidad o duración, se activa una respuesta compensatoria para equilibrar la homeostasis del organismo [144, 145].

1.8.1. Breve historia del estrés

A pesar de que la Medicina se interesó por el estrés ya en la época de Hipócrates (400 a.C.), y de que existen escritos médicos griegos y romanos que aportan datos de como el ambiente puede afectar a la aparición de las enfermedades, no es hasta el siglo XX

cuando Walter Cannon utiliza la palabra estrés al observar que existen varias “situaciones estresantes” (factores ambientales) que aumentan los niveles de las hormonas adrenalina y noradrenalina en la sangre [146]. También Cannon y cols., describen la “reacción de lucha-huída” como respuesta del cuerpo a toda situación percibida como amenazante y que desencadena la secreción de catecolaminas por la glándula suprarrenal [147].

Posteriormente, Hans Selye observó que los factores estresantes por sí solos no desencadenan estrés, ya que para ello es necesario que el individuo los perciba como amenaza y responda a ella. A este fenómeno le denominó “Síndrome general de adaptación” [148, 145].

Según Selye este síndrome tiene tres fases: alarma, resistencia y agotamiento.

- Fase de alarma: el organismo entra en fase de alerta. Se liberan adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. Todo ello conlleva un aumento del ritmo cardíaco y de la frecuencia respiratoria a la vez que disminuye la motilidad intestinal y aumenta el consumo de energía por parte del músculo.

- Fase de resistencia: la situación de alarma no es indefinida y posteriormente se activa el sistema parasimpático que se encarga de la recuperación de los órganos mencionados. Por el contrario, las respuestas psicológicas no podrán disminuir totalmente hasta que desaparezca el agente estresante.

- Fase de agotamiento: el organismo no puede sobreponerse a la amenaza continua de modo que se agotan los recursos fisiológicos y, en consecuencia, el individuo es más vulnerable a las enfermedades.

1.8.2. Estrés y estado emocional

De forma análoga, el síndrome general de adaptación ocurre a nivel psicológico. La respuesta psicológica del humano a las amenazas externas es la ansiedad. Estas amenazas

pueden ser reales o imaginadas, pero es necesario que el individuo las perciba como estresantes.

El estrés mantenido produce tensión e inquietud. Esta tensión mantenida lleva a un estado de hipervigilancia y ansiedad. Un estado crónico de estrés, tiene un efecto negativo tanto para la salud como el estado de bienestar y puede provocar un sentimientos de agotamiento emocional, el llamado “burnout”[146, 149].

La ansiedad es un factor común en numerosas enfermedades crónicas. Ésta se eleva tanto cuando se esperan resultados de algún estudio médico, cuando se aguarda para algún procedimiento médico o quirúrgico, si la enfermedad supone cambios en el estilo de vida previo, si falta información de la naturaleza de la enfermedad, o cuando existe preocupación por las posibles recurrencias de la enfermedad.

La depresión también está presente en numerosas enfermedades crónicas. De hecho, el 30% de los pacientes con este tipo de enfermedades tienen síntomas moderados de depresión y el 25% padece depresión severa. Dicho trastorno puede alterar el cumplimiento del tratamiento, exacerbar el curso de la enfermedad y aumentar la mortalidad en este tipo de padecimientos crónicos como por ejemplo el cáncer, enfermedad coronaria, diabetes o hipertensión [145].

1.8.3. Acontecimientos vitales estresantes

El grado de estrés que tenemos depende de como valoramos los acontecimientos de nuestra vida. Según Sapolsky, la manera en que percibimos los estresores puede afectar a nuestro cuerpo tanto como lo pueden hacer los propios factores estresantes [150].

Se ha estudiado hasta la actualidad tres tipos de agentes estresantes: las catástrofes, los acontecimientos vitales importantes y las presiones de la vida cotidiana.

- Catástrofes: son imprevisibles y las consecuencias para la salud muy importantes. Los

estudios de revisión de Rubonis y Bickman demostraron, después de analizar datos de unas cincuenta situaciones catastróficas, que trastornos como la ansiedad y depresión aumentaban en un promedio del 17% ante dichos eventos [151].

- Cambios significativos en la vida: los acontecimientos vitales como la pérdida de empleo, el divorcio, la muerte de un ser querido, etc., se han relacionado con diversas enfermedades. Existen diversas escalas de medida de estrés secundario a los acontecimientos vitales, de manera que puntuaciones altas implicarían más riesgo de enfermedad.

- Tensión crónica: las presiones cotidianas, como problemas persistentes en el trabajo, el tráfico, las colas en las administraciones, una agenda muy abarrotada, el desempleo, la pobreza etc., pueden ser factores desencadenantes de estrés. De forma crónica, estas presiones pueden alterar la salud del individuo, ya que conducen a un estado de agotamiento físico y emocional [146, 149].

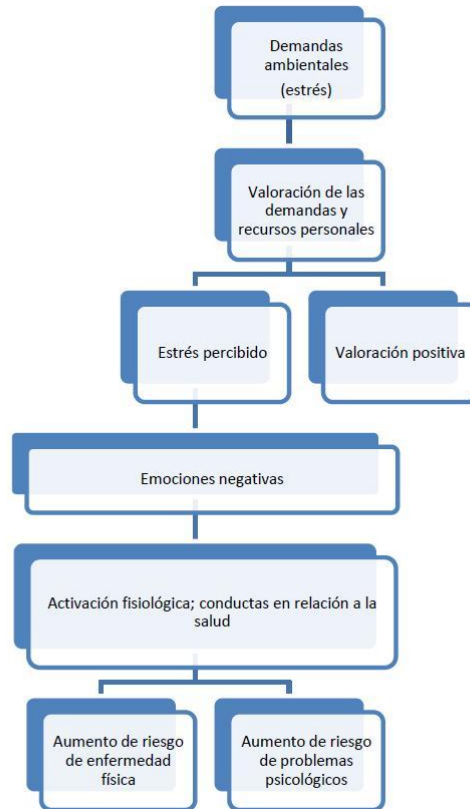
En general, los acontecimientos negativos, imprevisibles, que comportan cambios importantes en la vida o abrumadores, son percibidos de forma más estresantes que los acontecimientos positivos, previsibles o controlables.

1.8.4. Estrés, percepción de control y calidad de vida

Las personas reaccionan de forma distinta ante el estrés. La reactividad es el grado de respuesta a nivel fisiológico como resultado del estrés y es diferente entre cada individuo, existen personas que reaccionan poco ante agentes estresantes y otras que lo hacen de forma más exagerada ante los mismos estresores. Las personas optimistas y aquellas con mayor percepción de control de su propia vida, afrontan mejor los acontecimientos estresantes y tienen mejor salud. Aquellas personas que se sienten incapaces de controlar su vida presentan niveles mayores de cortisol y una respuesta inmunitaria disminuida (Figura 1.4).

1 Introducción

Figura 1.4: Estrés y salud según Cohen y cols [152].



Del mismo modo, situaciones de pobreza, de hacinamiento, etc., pueden causar una disminución de control y alteración de la salud. Sapolsky estudió la relación entre estrés y jerarquía social en animales, en concreto los babuínos. Demostró que mientras los babuínos machos dominantes, que viven en las mejores ramas, poseen a las hembras a voluntad y reciben las mejores raciones de alimentos, viven de forma relajada, los machos de rango inferior que no gozan de tales privilegios, tienen niveles de cortisol mayores y niveles de testosterona menores. Sapolsky también demostró que este patrón hormonal es distinto según al patrón de dominancia al que sometía a los animales [150, 146].

1.8.5. Estrés y nivel socioeconómico

El riesgo de enfermedad secundaria al estrés es mayor en aquellas sociedades pobres, sin sosten social, sin mecanismos de salida a la frustración secundaria al estrés y sin información de la duración de la situación.

Factores como el hambre, el pluriempleo y la privación del sueño son comunes en los niveles socioeconómicos más bajos. Todos ellos, son responsables del llamado estrés psicosocial, que se caracteriza por su cronicidad.

La autonomía en el empleo, independientemente del nivel socioeconómico, es también un factor determinante para la enfermedad cardiovascular y secundariamente para la salud.

Existen también estudios que asocian tanto el nivel socioeconómico objetivo (real) como el subjetivo (el que percibe el individuo) con la salud. Se ha demostrado que cuanto mayor es la desigualdad económica en una comunidad o país, peor es la salud media ya que empeoran las condiciones de los pobres, aumentando el estrés psicosocial y el sentimiento de pobreza [150].

1.8.6. Mediadores del estrés

Los principales mediadores del estrés a nivel central son las hormonas hipotalámicas vasopresina y hormona liberadora corticotropina. Los principales mediadores periféricos del estrés son las catecolaminas (noradrenalina y epinefrina), reguladas por el sistema simpático adrenal y, los glucocorticoides regulados centralmente por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. A través de estos mediadores, el estrés puede producir alteraciones físicas o mentales, de forma aguda o crónica, en aquellos pacientes vulnerables. Los órganos diana de estas hormonas incluyen el sistema cognitivo y de alerta, el centro del

sueño, el crecimiento, el sistema reproductivo, la función tiroidal así como el sistema gastrointestinal, cardiorrespiratorio, metabólico e inmunitario [144].

1.8.7. Estrés y enfermedad

La conducta y la respuesta ante el estrés afectan a la salud y la enfermedad. Se ha demostrado que una situación de estrés agudo puede ser el causante de reacciones alérgicas como el asma, eczema o urticaria, así como de migrañas, ataques hipertensivos, dolor generalizado, alteraciones gastrointestinales y trastornos de pánico o episodios psicóticos.

A nivel central, la hipersecreción de forma crónica, ya sea continua o intermitente, de los mediadores del estrés en aquellos pacientes vulnerables, puede ser la causa de ansiedad, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y depresión. A la vez, se altera el sistema cognitivo de manera que se establece un círculo vicioso en el que estos trastornos conllevan problemas psicosociales.

A nivel somático, las consecuencias del estrés crónico puede producir hipogonadismo alterando el crecimiento en los niños, y causando esterilidad en el adulto. La hiperactividad del sistema simpático de forma crónica causa hipertensión esencial. Otras alteraciones derivadas de la hipersecreción mantenida de hormonas del estrés son el acúmulo de grasa a nivel visceral secundaria a un hiper cortisolismo crónico y a una hipersecreción insulínica secundaria, osteopenia y/o osteoporosis, obesidad, dislipemia (niveles elevados de colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos, y disminuidos de lipoproteína de alta densidad (HDL)), hipertensión, intolerancia a los carbohidratos o diabetes tipo 2, y aumento de la incidencia del síndrome metabólico. Todas estas alteraciones, a la vez serían responsables de una hipercoagulabilidad sanguínea que sería causante de una disfunción endotelial y en consecuencia arteriosclerosis. La mayoría de estas enfermedades estarían incluidas dentro del denominado síndrome metabólico, que también se ha asociado a situaciones de estrés mantenido [144].

Existen numerosos estudios que muestran la influencia del estrés sobre el sistema inmune [153]. Los glucocorticoides y las catecolaminas alteran la función de los linfocitos y otras células inmunitarias accesorias de modo que queda suprimida la secreción de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleuquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-2) y se induce un cambio de inmunidad celular a inmunidad humoral. A la vez, se establece un feedback negativo, de modo que estas citoquinas estimulan la vía del estrés aumentando la secreción de glucocorticoides que son las responsables de frenar la respuesta inflamatoria aguda. Se ha demostrado que el estrés mantenido aumentaría la vulnerabilidad a determinadas enfermedades autoinmunes así como contribuiría a la persistencia de la infección como la producida por *Helicobacter pylori* o el *Mycobacterium tuberculosis*. También existen datos de que la depresión y los estados depresivos pueden inhibir el sistema inmunológico [154].

El estrés y la depresión se han relacionado también con el cáncer. Se cree que éste podría desarrollarse antes y de forma más agresiva debido a una menor respuesta inmunológica secundaria al estrés. Varios autores demuestran que el cáncer es más frecuente en pacientes enviudados o divorciados y que es mayor en aquellos con niveles de estrés laboral más elevados [155].

Se han relacionado trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad, depresión, amenorrea hipotalámica, subfertilidad y alcoholismo con niveles elevados de hormona corticotripina. También se ha relacionado el estrés crónico con trastornos intestinales como el colon irritable o la úlcera péptica [146].

1.9. Estrés y litiasis

El estrés crónico puede ser la causa de numerosas enfermedades crónicas como la hipertensión, la úlcera duodenal, el síndrome de fatiga crónica o la enfermedad coronaria. El

1 Introducción

estrés emocional se asocia a una alteración del balance hormonal que afecta al metabolismo y que por lo tanto puede alterar de forma significativa la composición urinaria.

Actualmente, el estrés crónico o mantenido, al igual que la formación de litiasis, se considera un estado producto de la interacción de diferentes factores entre los cuáles además de los acontecimientos estresantes vividos a lo largo de la vida, también se debe de considerar cómo son percibidos y que impacto emocional tienen en el individuo [156]. Por ello, la evaluación completa del estrés crónico debería contemplar un análisis diferenciado de los hechos vitales, el estrés percibido, el impacto afectivo y el agotamiento emocional que, en el caso de que se demostrara una relación importante con los episodios de litiasis, permitiría elaborar estrategias preventivas más específicas y eficaces al incidir sobre aquel o aquellos aspectos del proceso de estrés con más peso en la prevención de la litiasis oxalocálcica [157, 158].

Por lo que se refiere al estrés emocional, Brundig y cols., en un estudio experimental en humanos, determinó los niveles de inhibidores urinarios en pacientes litiásicos y controles sometidos a estrés agudo y en pacientes litiásicos no sometidos a este tipo de estrés, demostrando que los niveles de magnesio urinario disminuyen y los valores de citrato se mantiene bajos en las primeras horas de exposición al estrés [159]. Sin embargo, más recientemente y en nuestro país, Grases y cols. publican un estudio en el que se demuestra que una situación de estrés agudo como un examen universitario que produce un nivel de ansiedad apreciable, aumenta la excreción de magnesio en orina [160].

Al hablar de una posible relación entre estrés crónico y litiasis, sólo existe un estudio experimental en animales publicado por Schumucki y cols. donde se analiza el efecto de un estado de estrés continuo en ratas sometidas a descargas eléctricas repetidas. Schumucki demuestra que las ratas sometidas a estrés continuo presentan niveles de potasio y magnesio urinario disminuidos durante los primeros días del experimento, así como niveles aumentados de fósforo y ácido úrico urinarios mientras prosigue el estudio.

1 Introducción

Por ello, se confirma la hipótesis de que existe una relación entre situaciones de estrés mantenido y alteraciones metabólicas urinarias favorecedoras de la formación de litiasis oxalocálcica [161].

En cuanto a estudios en humanos, existen dos estudios caso-control en los que se valora la relación entre la acumulación de hechos vitales estresantes y los episodios de litiasis oxalocálcica recidivantes, y en ambos se encuentra una relación positiva [162, 163]. A pesar de ello, en estos últimos estudios no se evalúan los posibles cambios metabólicos y hormonales secundarios a la activación del eje hipofisario-corticoadrenal que conllevaría este tipo de estrés, y podrían ser responsables directos de la formación de litiasis oxalocálcica, ni tampoco se estudian otras áreas como el estado emocional, el estrés percibido o la calidad de vida que entrarían dentro de la valoración global de estrés crónico.

Recientemente, Berg y cols. estudian el efecto del estrés crónico sobre la formación de litiasis oxalocálcica teniendo en cuenta los cambios bioquímicos a nivel urinario. En este trabajo analizan mediante el TICS (Trier Inventory for the assessment of Chronic Stress), cuestionario de estrés crónico validado en Alemania, tres grupos de pacientes (litiásicos, controles y pacientes con enfermedad inflamatoria crónica), y analizan las diferencias en cuanto a las respuestas de los cuestionarios y los parámetros urinarios entre todos los grupos, sin encontrar diferencias significativas [164].

El TICS es un cuestionario, no validado en España, autoadministrado, de 57 preguntas en las que se evalúan nueve dimensiones distintas del estrés crónico: burnout, el agotamiento social, estrés psicosocial, aislamiento social, preocupación crónica, falta de satisfacción en el trabajo, sobrecarga laboral y presión para tener éxito. También, mediante un método de screening de 12 de estos 57 ítems, se estima el estrés percibido en los últimos tres meses.

A nivel español no existe ningún cuestionario validado que evalúe de forma global el estrés mantenido o crónico y tampoco existe ningún estudio en el que se valore la relación

existente entre estrés crónico y la formación de cálculos.

1.9.1. Instrumentos de medida del estrés crónico en pacientes litiásicos

Los instrumentos de medida para evaluar la influencia del estrés en la génesis y/o en la evolución de una enfermedad concreta, deben contemplar los principales aspectos que forman parte del proceso del estrés. Así, según Cohen y cols., se deben valorar tanto las demandas ambientales o los acontecimientos vitales acontecidos como la valoración de dichas demandas, la percepción de estrés general que acompaña a la persona y el impacto emocional positivo o negativo que de dicha percepción se derive, así como la respuesta fisiología implicada en todo proceso de estrés [152].

La urolitiasis es una enfermedad multifactorial y de carácter recidivante. Para evaluar el estrés crónico en el paciente litiasico deberíamos estudiar exposiciones largas a factores ambientales estresantes o el estado emocional secundario a ellas, mediante la medida de los acontecimientos vividos a lo largo de la vida del paciente, la ansiedad y depresión o el agotamiento emocional. Además, deberíamos evaluar cómo responde cada paciente ante experiencias estresantes recientes y cotidianas con instrumentos como el cuestionario de estrés percibido en el último mes, para estudiar la susceptibilidad de cada paciente a este tipo de estresores y la posible influencia de los mismos en la exacerbación de la enfermedad (un nuevo episodio litiásico), así como las emociones positivas que pueden medirse mediante cuestionarios de satisfacción con la propia vida y que compensarían el efecto de las negativas secundarias al estrés percibido.

El hecho de padecer un episodio litiásico reciente presupone cierto grado de estrés asociado al recuerdo del dolor pasado, el riesgo de recurrencia del episodio y la percepción de control de la enfermedad con las recomendaciones médicas recibidas. Por ello, para

1 Introducción

evaluar el estrés secundario al episodio agudo de litiasis deberíamos crear un cuestionario *ad hoc* ya que no hemos encontrado ninguno descrito en la literatura.

Por último, ya que a nivel somático el estrés crónico causa hipercortisolismo crónico, y ya que a nivel intestinal el cortisol disminuye la absorción de calcio aumentando secundariamente la excreción urinaria de este ión, deberíamos incluir la determinación de esta hormona para evaluar la concordancia de los cuestionarios administrados con las respuestas fisiológicas implicadas en el proceso de estrés.