



Universitat
de les Illes Balears

iUNiCS
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut



TESIS DOCTORAL

2018

**Acidosis tubular renal distal y su relación con la
litiasis de fosfato cálcico**

TESIS DOCTORAL

Jordi Guimerà García.



Universitat
de les Illes Balears

iUNiCS
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut


GOVERN
ILLES
BALEARIS

TESIS DOCTORAL

2018

**Programa de Doctorado en Investigación Traslacional en
Salud Pública y Enfermedades de Elevada Prevalencia**

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL Y SU RELACIÓN
CON LA LITIASIS DE FOSFATO CÁLCICO**

Tesis doctoral

Jordi Guimerà García

Directores

Dr. F. Grases Freixedas

Dr. Enrique Pieras Ayala

Tutor

Dr. Rafael Prieto Almirall

Directores de la Tesis Doctoral

Dr. Félix Grases Freixedas

Catedrático de Química Analítica

Universitat de les Illes Balears

Dr. Enrique Pieras

Médico Adjunto de Urología

Hospital Universitari Son Espases

Memoria presentada por:

Jordi Guimerà García

Licenciado en Medicina para aspirar al grado de Doctor por la Universitat de les Illes Balears.



**Universitat de les
Illes Balears**

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES

Los Doctores Félix Grases Freixedas, Catedrático de Química Analítica de la Universitat de les Illes Balears, y Enrique Pieras Ayala, Médico adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitari Son Espases.

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título 'Prevalencia de la acidosis tubular renal distal y su relación con la litiasis de fosfato cálcico' presentada por Jordi Guimerà García para la obtención del título de doctor, ha estado dirigida bajo nuestra supervisión y que reúne los requisitos necesarios para optar al título mencionado.

Y para que quede constancia de ello se firma este documento.

Dr. Félix Grases Freixedas
Catedrático de Química Analítica
Universitat de les Illes Balears

Dr. Enrique Pieras
Médico Adjunto de Urología
Hospital Universitari Son Espases

Palma de Mallorca, julio de 2018

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. E. Pieras por ser una fuente de consejos y sabiduría, por ser mi maestro durante la residencia y por su dedicación en la realización de este estudio. Este trabajo en ningún caso hubiera sido posible sin él.

Al Dr. F. Grases por la idea del trabajo, por su orientación y dirección en la realización de este memoria.

A todos los médicos, adjuntos y residentes, que forman el servicio de urología del H. U. Son Espases. En especial el Dr. Tubau por haberme facilitado desinteresadamente muchos de los pacientes de este trabajo.

A mi Co-R Arnau Sabate porque sin su estímulo esto no hubiera sido posible.

Al Dr. P. Pizà por su dedicación al enfermo litiásico, por haber confiado en mí y por su apoyo en la realización de este estudio.

Al Dr. Bianchi por apoyarnos mutuamente, espero que tu memoria vea pronto la luz.

A Angel Rios y Mertixell Lopez por su dedicación realizando el test diagnóstico de este estudio.

A todos los componentes del laboratorio de Investigación de litiasis renal de la U.I.B.

A mis padres por su constante estímulo en las actividades intelectuales, por su cariño y por su insistencia en que este trabajo viera la luz.

A mi hermano Vicente por ser un ejemplo a seguir en plano personal y profesional, espero que esta memoria esté a la altura de la tuya.

A mi tío Pepe por ser un referente, por ser el primero en estudiar medicina y marcarnos el camino del doctorado.

A Ana por su cariño, por ayudarme y apoyarme sin descanso durante la realización de esta memoria. Con ella todo es posible.

A mis amigos de dentro y fuera del hospital por aguantarme y apoyarme.

A Hugo y Vania porque desde la distancia vuestro apoyo se sentía.

RESUMEN

Introducción

La acidosis tubular renal distal (ATRD) es una alteración metabólica a nivel renal que está íntimamente relacionada con la formación de cálculos de fosfato cálcico en la vida adulta. La alteración urinaria más característica de la acidosis tubular renal distal es la presencia de pH urinarios persistentemente alcalinos ($\text{pH} > 6$). No conocemos la prevalencia de acidosis tubular renal distal en nuestro medio de pacientes con pH urinario alcalino ($\text{pH} > 6$) y cálculos de fosfato cálcico.

Objetivo

Determinar la prevalencia de ATRD en pacientes con cálculos de fosfato cálcico y pH urinario alcalino ($\text{pH} > 6$) usando el test de la furosemida. Como objetivos secundarios se pretende establecer si existe algún tipo de característica clínica o epidemiológica asociada a la ATRD, en un intento de definir un grupo de riesgo.

Materiales y métodos.

Se han seleccionado 54 pacientes con historia clínica en el servicio de urología del H. U. Son Espases, entre 18 y 65 años, con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario > 6 .

Para escoger los pacientes se ha utilizado la base de datos del laboratorio de investigación de litiasis renal de la U.I.B. y se han revisado un total de 1012 pacientes de dicha base de datos. Para el diagnóstico de ATRD hemos utilizado el test de la furosemida.

Se han analizado las variables: edad, sexo, tipo de cálculo, recurrencia del cálculo, bilateralidad de los cálculos, bioquímica de orina de 24 horas y efectos secundarios de la utilización del test de la furosemida. Se considera significación estadística $p < 0.05$.

Resultados

La prevalencia de acidosis tubular renal distal en nuestra muestra es de 3.52 % (19 pacientes). No existen diferencias en cuanto al sexo entre los grupos con diagnóstico positivo para ATRD y con diagnóstico negativo para ATRD (no-ATRD). Los pacientes del grupo ATRD presentan una media de edad de 40.37 años en comparación con el grupo no-ATRD que tiene una edad media de 49.85 años presentando diferencias estadísticamente significativas. Los 19 pacientes (100%) del grupo ATRD presentan enfermedad litiasica bilateral, en cambio únicamente 18 pacientes (51.4 %) del grupo no-ATRD tienen enfermedad litiasica bilateral, esta comparación presenta diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.05$. En el grupo de pacientes de ATRD el 89.5 % (17 pacientes) presentaron recurrencia de su enfermedad litiasica. En el grupo negativo para ATRD el 40 % (14 pacientes) presentaron recurrencia. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.04$). En el análisis de orina de 24 horas el grupo ATRD presenta una concentración Ca (mg/dL) y de Citrato (mEq/L) de 18.5 y 161.09 respectivamente, el grupo no-ATRD presenta una concentración Ca (mg/dL) y de Citrato (mEq/L) de 13.55 y 343.20 respectivamente. Ambas comparaciones muestran diferencias estadísticamente significativas. La media de potasio plasmático (mEq/L) es de 3.9 y 4.5 para el grupo ATRD y no-ATRD respectivamente, existe diferencia estadísticamente significativa. No se han notificado efectos secundarios tras la administración de furosemida.

Conclusiones

Existe una elevada prevalencia de ATRD en pacientes con pH urinario alcalino (> 6) y cálculos de fosfato cálcico. La edad joven, la bilateralidad, la recurrencia, la

hipercalciúria, la hipocitraturia e hipokalemia plasmática definen un grupo de alto riesgo de ATRD. El test de la furosemida es seguro.

RESUM

Introducció

L'acidosi tubular renal distal (ATRD) és una alteració metabòlica a nivell renal que està íntimament relacionada amb la formació de càlculs de fosfat càlcic en la vida adulta. L'alteració urinària més característica de l'acidosi tubular renal distal és la presència de pH urinaris persistentment alcalins ($\text{pH} > 6$). No coneixem la prevalença d'acidosi tubular renal distal en el nostre medi de pacients amb pH urinari alcalí ($\text{pH} > 6$) i càlculs de fosfat càlcic.

Objectiu

Determinar la prevalença de ATRD en pacients amb càlculs de fosfat càlcic i pH urinari alcalí ($\text{pH} > 6$) usant el test de la furosemida. Com a objectius secundaris es pretén establir si existeix algun tipus de característica clínica o epidemiològica associada a la ATRD, en un intent de definir un grup de risc.

Materials i mètodes

S'han seleccionat 54 pacients amb història clínica en el servei d'urologia de l'H O. Son Espases, entre 18 i 65 anys, amb litiasi de fosfat càlcic i pH urinari > 6 . Per escollir els pacients s'ha utilitzat la base de dades del laboratori d'investigació de litiasi renal de la U.I.B. i s'han revisat un total de 1012 pacients de la base de dades. Per al diagnòstic de

ATRD hem utilitzat el test de la furosemida. S'han analitzat les variables: edat, sexe, tipus de càlcul, recurrència del càlcul, bilateralitat dels càlculs, bioquímica d'orina de 24 hores i efectes secundaris de la utilització del test de la furosemida. Es considera significació estadística $p < 0.05$.

Resultats

La prevalença d'acidosi tubular renal distal en la nostra mostra és de 3.52% (19 pacients). No hi ha diferències pel que fa al sexe entre els grups amb diagnòstic positiu per ATRD i amb diagnòstic negatiu per ATRD (no ATRD). Els pacients del grup ATRD presenten una mitjana d'edat de 40.37 anys en comparació amb el grup no-ATRD que té una edat mitjana de 49.85 anys presentant diferències estadísticament significatives. Els 19 pacients (100%) del grup ATRD presenten malaltia litiàsica bilateral, en canvi únicament 18 pacients (51.4%) del grup no-ATRD tenen malaltia litiàsica bilateral, aquesta comparació presenta diferències estadísticament significatives amb $p < 0.05$. En el grup de pacients de ATRD el 89.5% (17 pacients) van presentar recurrència de la seva malaltia litiàsica. En el grup negatiu per ATRD el 40% (14 pacients) van presentar recurrència. Trobem diferències estadísticament significatives ($p < 0.04$). En l'anàlisi d'orina de 24 hores el grup ATRD presenta una concentració Ca (mg / dl) i de Citrat (mEq / L) de 18.5 i 161.09 respectivament, el grup no-ATRD presenta una concentració Ca (mg / dl) i de Citrat (mEq / L) de 13.55 i 343.20 respectivament. Les dues comparacions mostren diferències estadísticament significatives. La mitjana de potassi plasmàtic (mEq / L) és de 3.9 i 4.5 per al grup ATRD i no-ATRD respectivament, hi ha diferència estadísticament significativa. No s'han notificat efectes secundaris després de l'administració de furosemida.

Conclusions

Hi ha una elevada prevalença de ATRD en pacients amb pH urinari alcalí (> 6) i càlculs de fosfat càlcic. L'edat jove, la bilateralitat, la recurrència, la hipercalciúria, la

hipocitratúria i hipokalemia plasmàtica defineixen un grup d'alt risc d'ATRD. El test de la furosemida és segur.

ABSTRACT

Introduction

Distal renal tubular acidosis (DRTA) is a metabolic disorder at the renal level that is closely related to the formation of calcium phosphate stones in adult life. The most characteristic urinary disorder of distal renal tubular acidosis is the presence of persistently alkaline urinary pH (pH > 6). We do not know the prevalence of distal renal tubular acidosis in our environment of patients with alkaline urinary pH (pH > 6) and calcium phosphate stones.

Objectives

The main objective is to determine the prevalence of ATRD in patients with calcium phosphate stones and alkaline urinary pH (pH > 6) using the furosemide test. Secondary objectives are to determine if there is any type of clinical or epidemiological characteristic associated with ATRD, in an attempt to define a risk group.

Materials and methods

A total of 54 patients with a clinical history were selected in the urology department of H. U. Son Espases, between 18 and 65 years old, with calcium phosphate stones and urinary pH > 6.

A total of 1012 patients from The database of the renal lithiasis research laboratory of the U.I.B. have been reviewed. For the diagnosis of ATRD we used the furosemide test. The variables analyzed were: age, sex, type of calculation, recurrence of the calculus, bilaterality of the stones, 24-hour urine biochemistry and secondary effects of the use of the furosemide test. Statistical significance is considered $p < 0.05$.

Results

The prevalence of distal renal tubular acidosis in our sample is 3.52% (19 patients). There are no sex differences between the groups with a positive diagnosis for DRTA and with a negative diagnosis for DRTA (non-DRTA). The patients of the DRTA group have a mean age of 40.37 years, the patients of the non-ATRDR group have a mean age of 49.85 years, there is statistically significant differences. The 19 patients (100%) of the DRTA group present bilateral stone disease, whereas only 18 patients (51.4%) of the non-DRTA group have bilateral stone disease, this comparison presents statistically significant differences with $p < 0.05$. In the DRTA 89.5% of the subjects (17 patients) had a recurrence of their stone disease. In the negative group for DRTA, 40% of the subjects (14 patients) presented recurrence. We found statistically significant differences ($p < 0.04$). In the 24-hour urinalysis, the DRTA group presents a Ca (mg / dL) and a Citrate (mEq / L) concentration of 18.5 and 161.09 respectively, the non-DRTA group has a Ca concentration (mg/dL) and Citrate (mEq/L) of 13.55 and 343.20 respectively. Both comparisons show statistically significant differences. The mean plasma potassium (mEq/L) is 3.9 and 4.5 for the DRTA group and non-DRTA respectively, there is a statistically significant difference. No side effects have been reported after administration of furosemide.

Conclusions

There is a high prevalence of ATRD in patients with alkaline urinary pH (> 6) and calcium phosphate stones. Young age, bilateral stone disease, recurrence, hypercalciuria, hypocitraturia and plasma hypokalemia define a high-risk group of ATRD. The furosemide test is safe.

ABREVEIATURAS

ATRD	Acidosis tubular renal distal.
no-ATRD	No acidosis tubular renal distal.
HAP	Hidroxiapatita.
COM	Oxalato calcio monohidrato.
COD	Oxalato calcio dihidrato.
Placas de Randall	Calcificaciones papilares tipo I.
Plugs o calcificaciones tubulares	Calcificaciones papilares tipo II.
UIB	Universitat de les Illes Balears.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Epidemiología.	2
Etiopatogenia de los cálculos de fosfato cálcico.	7
Equilibrio acido-base.....	20
Acidosis tubular renal.	23
Dieta.....	28
Ingesta hídrica	28
Proteínas	30
Sal	31
Vegetales y frutas.....	32
Inhibidores de la cristalización.....	33
OBJETIVOS.	40
MATERIALES Y MÉTODOS.....	42
Muestra poblacional y variables evaluadas.....	42
Test furosemida	45
Clasificación de cálculos urinarios.	46
Análisis de cálculos urinarios.	46
Análisis de orina de 24 horas.....	48
Análisis estadístico.....	49
RESULTADOS.....	50
Pacientes.....	58
DISCUSIÓN	135
Prevalencia.....	136
Test diagnóstico.....	139

Tipo de cálculo.	142
Bilateralidad y recurrencia.	148
Edad y sexo.	150
Selección de pacientes: pH-metro o tira reactiva.....	152
Análisis de orina de 24 horas.	154
Tratamiento profiláctico.	156
Limitaciones del estudio.	158
CONCLUSIONES.....	161
BIBLIOGRAFÍA	164

Introducción

INTRODUCCIÓN

Epidemiología.

La enfermedad litiásica es una patología muy frecuente en nuestro medio, se estima una prevalencia entre el 1% al 15 % según zona geográfica, edad y género. Stamatelou et al. utilizando los datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), describió un aumento en la prevalencia de la litiasis urinaria desde 1976 a 1994. En este estudio se dividió la población en dos grupos; en el primero (1976-1980) se observó una prevalencia de litiasis urinaria de 3'2%; en el segundo (1988 -1994) se estableció una prevalencia del 5'2% (1). Otro estudio realizado en Estados Unidos, utilizando la base de datos de NHANES entre 2007 y 2010, describió una prevalencia de litiasis urinaria del 8'8%(2).

El aumento en la prevalencia de litiasis urinaria es un fenómeno global. Datos recogidos de 5 países europeos, Japón y los Estados Unidos confirman que tanto la prevalencia como la incidencia han ido en aumento con el paso del tiempo(3). Se ha sugerido que parte del aumento de la prevalencia en litiasis urinaria es debido a un aumento del uso de las diferentes pruebas de imagen, sobre todo de la tomografía computerizada (TC)(4)(5).

En España una revisión de los trabajos nacionales publicados sobre prevalencia de litiasis urinaria entre 1977 y 2002 cifró una prevalencia nacional media de 5'02 %(6).

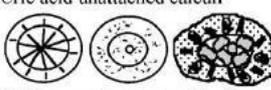
En nuestro medio (Islas Baleares), se realizó un estudio con encuesta directa a la población general. Se encuestaron un total 1500 sujetos entre junio y diciembre de 1990, y se observó una prevalencia en relación con la edad de: entre 18-30 años del 4,5%, para 31-50 años del 14,9%, y para mayores de 50 años del 19,4%. Finalmente, se estableció una prevalencia media de litiasis urinaria en la población general de 14'8% (7).

Existen diferencias de prevalencia según el tipo de litiasis. La primera clasificación de los tipos de cálculos urinarios según su caracterización química es establecida por JF

Heller en 1860 (8). Daudon et al. establecen la primera clasificación de los cálculos renales con correlación etiológica con los parámetros bioquímicos de la orina (9).

Grases et al. establecen una prevalencia de cada tipo de cálculo según su composición química y características estructurales, analizando 2443 cálculos urinarios sobre una población de 1799 pacientes. Se confirma que los cálculos más frecuentes son los de oxalato cálcico dihidrato (COD) (33,8%). El porcentaje de cálculos de oxalato cálcico monohidrato (COM) es similar al dihidrato pero debe dividirse en dos grupos, papilares (12,9%) y no papilares o de cavidad (16,4%). Los cálculos mixtos hidroxapatita con oxalato cálcico dihidrato (HAP/COD) suponen un 11,2 %, así como los cálculos de ácido úrico y de hidroxapatita puros (HAP) representan el 8,2% y el 7% respectivamente (Tabla 1). Este trabajo también relaciona las características químicas de la orina según el tipo de cálculo y se describe una asociación entre presencia de HAP en la composición del cálculo con un pH > 6 en orina, y con la presencia de hipocitraturia; en los cálculos de oxalato cálcico dihidrato (COD) se observa hipercalciuria, déficit de inhibidores de la cristalización y pH > 6 cuando HAP está presente; en los de ácido úrico se asocian a pH < 5,5; en los casos de oxalato cálcico monohidrato papilar (COM p) se observa déficit de inhibidores de la cristalización y pH >6 cuando HAP está presente, y en los casos de COM de cavidad o no papilares se observa déficit de inhibidores de la cristalización y pH > 6 cuando HAP está presente, o pH < 5,5 cuando el úrico está presente. (Tabla 2) (10).

Tabla 1. Clasificación de cálculos urinarios según su composición química, las flechas azules indican los cálculos con componentes de fosfato cálcico. Adaptada de: Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. Clin Chim Acta. 2002;322(1-2):29–36.

Renal stone classification		
Type and main component	%	Other important structural characteristics
Calcium oxalate monohydrate papillary calculi 	12.9	core constituted by COM/OM (60.7%) core constituted by HAP/OM (39.2%) size ¹ : 2-7 mm
Calcium oxalate monohydrate unattached calculi (formed in renal cavities) 	16.4	core constituted by OM (63.3%) core constituted by HAP (29.9%) core constituted by uric acid (6.7%) size ¹ : 2-15 mm
Calcium oxalate dihydrate unattached calculi 	33.8	containing little amounts of HAP among COD crystals (55.2%) only COD and little amounts of OM (44.8%) can contain variable amounts of COM, even 100%, but it comes from the transformation of COD size ¹ : 2-15 mm
Calcium oxalate dihydrate/hydroxyapatite mixed unattached calculi 	11.2	alternative COD/HAP layers (39.6%) disordered COD/HAP deposits (60.4%) size ¹ : 3-15 mm
Hydroxyapatite unattached calculi 	7.1	containing minute amounts of COD (54.9%) containing only HAP and OM (45.1%) size ¹ : 2-15 mm
Struvite infectious calculi	4.1	also contain large amounts of HAP and OM size ¹ : 5-50 mm
Brushite unattached calculi 	0.6	frequently also contain little amounts of HAP size ¹ : 3-15 mm
Uric acid unattached calculi 	8.2	mainly anhydrous uric acid (40.7%) mainly dihydrate uric acid (49.0%) uric acid / urates mixed calculi (8.8%) size ¹ : 1-20 mm
Calcium oxalate/uric acid mixed calculi	2.6	papillary (12.7%) unattached (non papillary) (87.3%) size ¹ : 3-20 mm
Cystine unattached calculi	1.1	also contain minute amounts of OM size ¹ : 3-30 mm
Unfrequent calculi	1.9	OM as main component (32.6%) medicamentous (6.1%) post SWEL residues (10.2%) calcium carbonate (14.3%) artefacts (36.7%)

¹: values of size approximately correspond to the range of the larger dimension of calculi.

COM: calcium oxalate monohydrate.

COD: calcium oxalate dihydrate.

OM: organic matter.

HAP: hydroxyapatite.

SWEL: shock waves extracorporeal lithotripsy.

Tabla 2. Relación de las características químicas de la orina con el tipo de cálculo urinario. La presencia de cálculos de fosfato cálcico se asocia a pH urinario > 6.

Adaptada de: Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. Clin Chim Acta. 2002;322(1–2):29–36.

Urinary etiologic factors and their relation with the calculus type (comparison with a healthy people control group)	
Type of calculi	Main urinary alterations more frequently found
Calcium oxalate monohydrate papillary	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 36%)*** urinary pH>6.0 (when HAP was present, 50%)* (the development of these calculi must imply also some damage of the papillary urothelium)
Calcium oxalate monohydrate unattached (formed in renal cavities)	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 47%)**** urinary pH>6.0 when HAP was present (58%)**** or pH<5.5 when uric acid was present (82%) (obviously the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate dihydrate	hypercalciuria (60%)**** deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate ^a , 50%)**** urinary pH>6.0 (when HAP was present, 62%)**** (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate dihydrate/hydroxyapatite mixed calculi	hypercalciuria (69%)**** urinary pH>6.0 (68%)**** hypocitraturia (54%)**** (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Hydroxyapatite	urinary pH>6.0 (75%)**** hypocitraturia (70%)**** (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Struvite infectious	urinary infection ^b
Brushite	urinary pH>6.0 ^c deficit of urinary crystallization inhibitors ^c (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Uric acid	urinary pH<5.5 (80%)** hyperuricuria (41%)**** (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Calcium oxalate/uric acid mixed calculi	deficit of urinary crystallization inhibitors (citrate, 54%)** urinary pH<5.5 (46%) hyperuricuria (54%)****
Cystine	hypercystinuria ^c urinary pH<5.5 ^c (the existence of cavities with low urodynamic efficacy favours the formation of these calculi)
Healthy people control group	urinary pH<5.5 (60%) urinary pH>6.0 (26%) hypocitraturia (21%) hyperuricuria (16%) hypercalciuria (19%)

pH was measured in 2-h urine. The rest of parameters were determined in 24-h urine.

HAP: hydroxyapatite.

^a The only crystallization inhibitor evaluated was citrate.

^b In all cases.

^c Group too small for statistics.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.005$.

*** $p < 0.001$.

**** $p < 0.0001$.

La relación de frecuencia entre géneros demuestra una mayor prevalencia de litiasis urinaria en los hombres respecto a las mujeres. Boyce et al. establecieron una relación hombre-mujer de 1'5:1 en una muestra de población estadounidense(4). Sin embargo, en los casos de estruvita esta proporción se invierte (1:2), probablemente debido a la mayor prevalencia de infecciones urinarias en la mujer (11, 12).

La presencia de enfermedad litiasica antes de los 20 años es infrecuente y probablemente es debida a alteraciones metabólicas. Se estima que el pico de incidencia de litiasis urinaria se encuentra entre la cuarta y sexta década de vida (11).

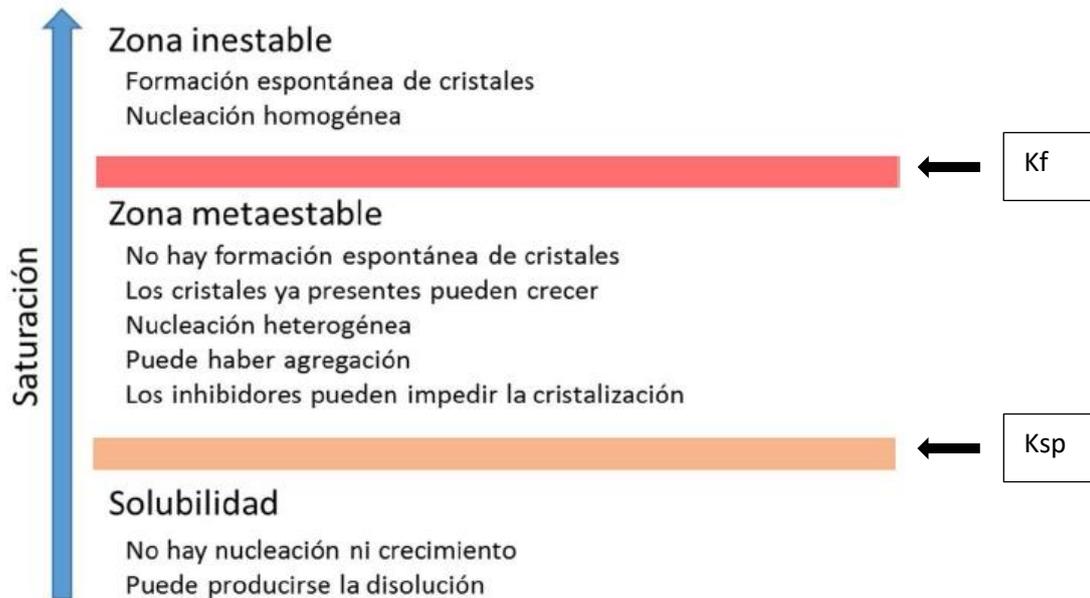
Lieske et al. describen una distribución de la prevalencia más homogénea para los hombres con un pico de incidencia entre los 50 y los 60 años; sin embargo, las mujeres presentan una distribución más bimodal con un pico entre los 30 y los 40 años, y otro desde los 60 a los 70(12).

En nuestro medio, Costa-Bauza et al. presentan una mayor frecuencia de cálculos con composición cálcica en hombres que en mujeres. Sin embargo, este estudio establece que el cálculo de HAP es más predominante en mujeres, sin tener en cuenta a los cálculos de estruvita; también puede observarse que los cálculos de COD, COM papilar y COD+HAP disminuyen con la edad; contrariamente los cálculos de Ac.Úrico y COM no papilar aumentan. El pico de prevalencia para HAP en mujeres y hombres está entre el rango de 10 a 35 años de edad, del mismo modo, el mayor valor de prevalencia de cálculos mixtos (COD+HAP) en hombres y mujeres se encuentra entre el rango de 10 a 35 años y entre 36 y 44 años respectivamente. Por lo que se puede establecer que los cálculos con componentes de fosfato cálcico predominan en edades tempranas (13).

Etiopatogenia de los cálculos de fosfato cálcico.

El proceso físico-químico de la formación del cálculo urinario es complejo. Puede requerir la confluencia de varios factores: sobresaturación de distintos componentes en la orina, presencia de nucleantes heterogéneos, concentración de inhibidores de la litiasis, alteraciones en el pH urinario, alteraciones del urotelio o presencia de cavidades de baja eficacia urodinámica(14).

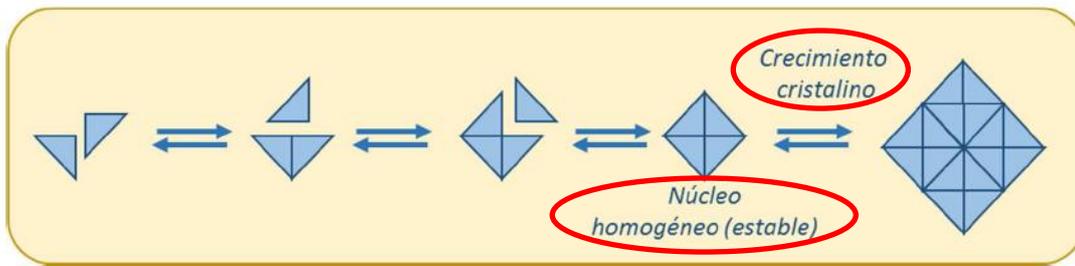
El momento en el cual se llega a la saturación y comienza la sobresaturación de las sales que componen los cálculos urinarios se supera el valor de solubilidad de la sustancia (K_{sp}). La concentración de las sales puede subir y no producirse la cristalización debido a moléculas que inhiben la cristalización, en este punto se considera a la orina metaestable. Sin embargo, si la concentración de las sales sube aún más, se llega a un punto en el cual no puede mantenerse en solución; esta concentración (K_f) es la constante de formación de las sales que componen los cálculos urinarios. La concentración de la mayoría de componentes litiásicos en orina debe estar en rango entre K_{sp} y K_f (Esquema 1). Es fácil calcular la saturación y solubilidad de un producto en agua, pero la orina es una solución mucho más compleja. Una sal a una concentración determinada puede precipitar en el agua; sin embargo, en orina requiere más concentración para precipitar. Esto es debido a que la orina tiene la capacidad de mantener más soluto que el agua. La mezcla de diferentes iones eléctricamente activos en orina altera la solubilidad de sus elementos. Además diferentes moléculas orgánicas, como la urea, ácido úrico, citrato y mucoproteínas complejas afectan a la solubilidad de otras sustancias (15).



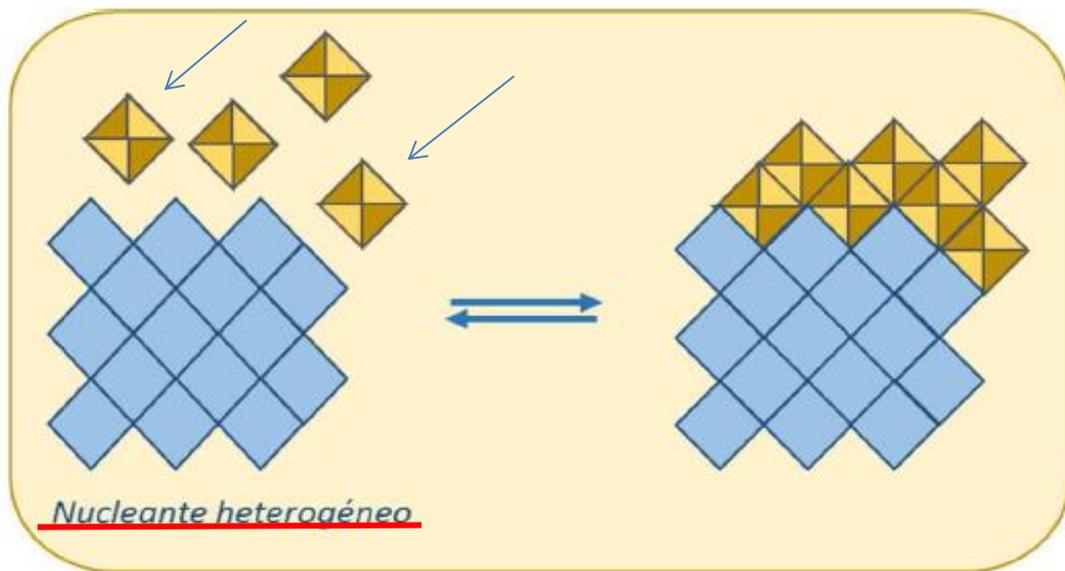
Esquema 1. Estados de saturación de orina. Adaptada de: Ruiz Plazas X. Estudios sobre los factores implicados en la litiasis renal bilateral. Tesis doctoral. UIB. 2017.

La formación de cualquier cristal implica la formación del núcleo, existiendo básicamente dos formas de nucleación: homogénea y heterogénea.

La nucleación homogénea está formada por el mismo tipo de partícula que también formará el resto del cálculo, siendo un proceso complejo, ya que exige la una concentración muy alta de sales en orina (Esquema 2). La nucleación heterogénea consiste en la presencia de una sustancia sólida preexistente y la agregación de cristales sobre esta sustancia, requiriendo menor sobresaturación de la sal para la composición del cálculo (Esquema 3) (16)(17) .



Esquema 2. Etapas de formación del núcleo homogéneo. Adaptada de: Ruiz Plazas X. Estudios sobre los factores implicados en la litiasis renal bilateral. Tesis doctoral. UIB. 2017.



Esquema 3. Nucleación heterogénea. Adaptada de: Ruiz Plazas X. Estudios sobre los factores implicados en la litiasis renal bilateral. Tesis doctoral. UIB. 2017.

La formación de cálculos de fosfato cálcico (Mixtos, HAP y Brushita) suponen en prevalencia 1 de cada 5 cálculos (20%) y depende principalmente de tres factores: hipercalcemia, hiperfosfatemia y pH urinario > 6.

La hipercalcemia se ha relacionado estrechamente con la formación de cálculos urinarios (18). Las principales causas de hipercalcemia son (Esquema 4):

- Hiperparatiroidismo: Supone aproximadamente el 5 % de las causas identificables de los pacientes litiásicos. La secreción inapropiada de la hormona paratiroidea (PTH) por un lado provoca una hipercalcemia a causa de la estimulación de la resorción ósea. Por otro lado, a pesar de aumentar la reabsorción de calcio a nivel renal, debido a la hipercalcemia se produce una hipercalciuria. Finalmente inhibe la reabsorción de fosfatos por el riñón, provocando un estado de hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperfosfaturia. Este cambio en la composición de la orina favorece la formación de cálculos con componente cálcico (19).
- Hiperabsorción intestinal de calcio: Puede ser provocada por una sensibilidad excesiva del intestino a la vitamina D(20), no obstante no se ha podido establecer una etiología concreta para este fenómeno(21)(22).
- Pérdidas renales: El 98 % del calcio filtrado a la orina se reabsorbe, el 70 % de éste calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (23), las causas por las que se produce la disfunción en la reabsorción del calcio todavía no se conocen ampliamente (24). En ocasiones se define bajo el término hipercalciuria idiopática.
- Otras patologías identificadas como causa de hipercalciuria son: aumento del nivel de glucocorticoides, neoplasias malignas y sarcoidosis.

Causas de
hipercalciuria

Hiperparatiroidismo

Hiperabsorción intestinal

Pérdidas renales

Otros (Neoplasias, sarcoidosis...)

Esquema 4. Causas de hipercalciuria.

El fosfato forma sales complejas con el calcio en la orina. Es un componente clave en los cálculos de fosfato cálcico, fosfato de amonio y de magnesio. En adultos normales, la cantidad de fosfato en orina se relaciona con la cantidad de fosfato que se aporta en la dieta (carne, productos lácteos y vegetales). La secreción inadecuada de PTH impide la reabsorción renal de fosfato por lo que aumenta su concentración en orina. Los cálculos de fosfato cálcico son los más frecuentes en pacientes con hiperparatiroidismo(19).

El factor determinante más importante para la precipitación del fosfato cálcico es el pH urinario > 6 . La presencia de pH > 6 y un cálculo fosfato cálcico está estrechamente relacionada con la presencia de acidosis tubular renal (25).

Los cálculos de Brushita se forman a partir de pH 6'2-6'8; en la formación de estos cálculos también juega un papel importante la concentración de calcio. En estados de hipercalciuria, se pueden formar cálculos de brushita mixtos con oxalato cálcico incluso con pH urinario < 6 .

Los cálculos de HAP requieren un pH $> 6'2$ para su formación; en este caso también se ve favorecida su cristalización por la hipercalciuria, no obstante, es mucho más dependiente del pH que el cálculo de Brushita (Figura 1). La acidosis tubular renal distal es uno de los principales trastornos que provoca cálculos de fosfato cálcico, este síndrome causa una acidosis metabólica, un pH urinario > 6 y una hipocitraturia.

En condiciones normales las concentraciones de fosfato en orina son altas. Esto puede provocar a pH >6 una rápida cristalización del fosfato cálcico, y puede justificar la alta recurrencia de este tipo de cálculos urinarios en estados con pH urinario constante > 6 , como en la ATRD. (26).

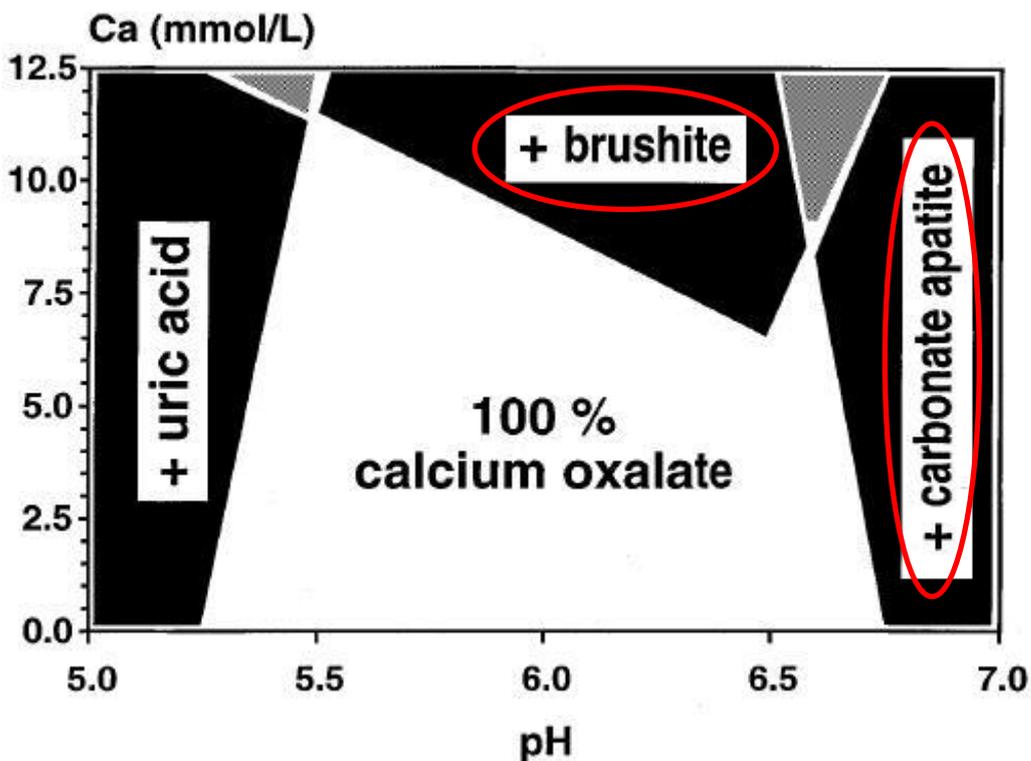
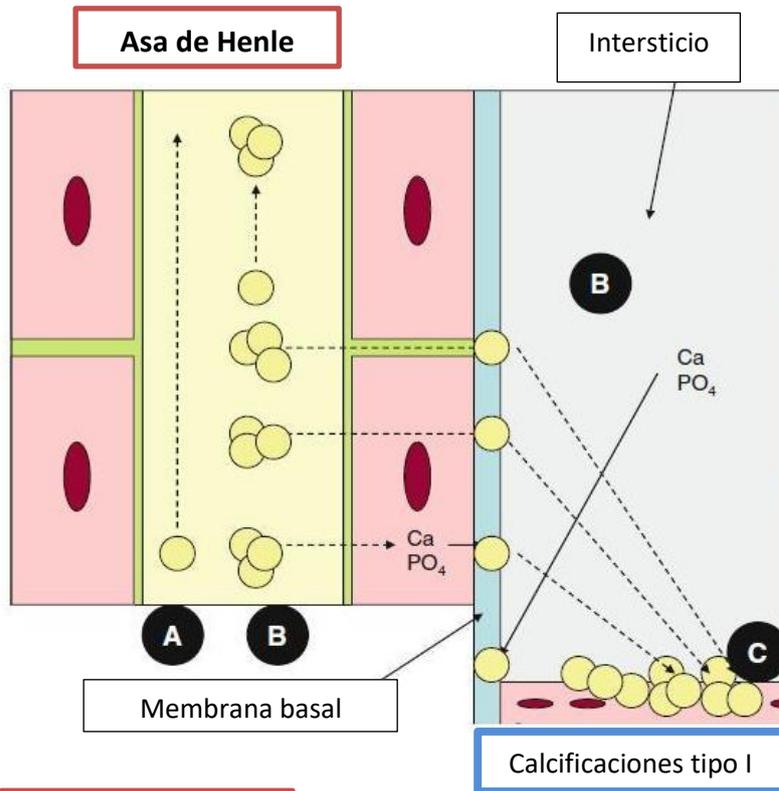


Figura 1. Relación del pH y la concentración de calcio en orina con la formación de cálculos urinarios. Adaptada de: Hesse a, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. World J Urol. 1999;17(5):308–15.

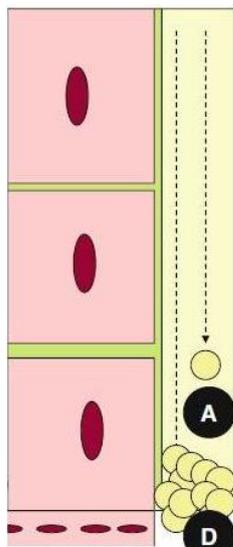
La importancia de las calcificaciones papilares en la formación de cálculos urinarios fue descrita por Randall hace más de 70 años. En su trabajo describió unas calcificaciones subepiteliales que denominó tipo 1 y unos depósitos intratubulares de calcio definidos como calcificaciones tipo 2. En sus exámenes de 227 riñones provenientes de cadáveres, solo 23 tenían calcificaciones tipo II, en cambio, las calcificaciones tipo I se observaban en 204 riñones (27). Posteriormente, las calcificaciones tipo 1 se denominarían como placas de Randall, y las calcificaciones tipo 2 como calcificaciones tubulares o plugs. Uno de los componentes destacados en las placas de Randall son la hidroxiapatita y la carboapatita. Estas alteraciones en la papila renal han sido ampliamente estudiadas y aún se desconoce el mecanismo exacto de su formación, no obstante, por estudios previos conocemos algunos aspectos que intervienen en su aparición:

- Calcificaciones papilares tipo I o placas de Randall: Evan et al establecieron que la composición de las calcificaciones tipo I era hidroxiapatita y carboapatita. Se ha establecido que la formación de estas calcificaciones se origina cerca del asa de Henle. Múltiples teorías se han propuesto para explicar el proceso de expansión de los cristales de fosfato cálcico desde el asa de Henle hasta la superficie de la papila renal (28,29,30). Khan et al, establecieron una teoría unificada de la formación de las calcificaciones papilares tipo 1 y 2. Este trabajo propone que las células epiteliales del asa de Henle sufren un estrés oxidativo debido a tóxicos, aumento en la concentración de partículas formadoras de cristales, disminución de los inhibidores de la cristalización etc. El estrés en las células epiteliales tiene como consecuencia la expresión de genes que provocan la conversión en una célula osteoclasto-like. Este cambio origina una precipitación de cristales de fosfato cálcico en vesículas próximas a la membrana celular. Estas vesículas crecen próximas a la membrana basal de dichas células. Tras el crecimiento de los cristales en las vesículas, el fosfato cálcico entra en contacto con colágeno y la placa se forma en el intersticio. Probablemente debido a un proceso inflamatorio local la placa continúa creciendo hasta el epitelio de la papila. En este momento la placa de Randall se encuentra formada en el intersticio de la región subepitelial de la papila renal, finalmente se produce una brecha en el epitelio de la papilar y la placa entra en contacto directo con la orina (31). La presencia de estas calcificaciones en contacto con la orina facilita la nucleación heterogénea y la formación de cálculos urinarios, como el COM papilar (14) (32).
- Calcificaciones papilares tipo II, tubulares o plugs: Estas calcificaciones se forman en los túbulos colectores y los conductos de Bellini; se deben a una sobresaturación de partículas formadoras de cristales en la orina. Un entorno bioquímico en la orina que facilite la formación de cristales y una alteración en los túbulos renales, en su epitelio, o en el flujo de orina, puede provocar una adhesión de cristales al epitelio y un posterior crecimiento del mismo (Esquema 5). Recientemente, Evan AP et al. han demostrado mediante biopsias a la papila renal, la presencia de calcificaciones tipo II en pacientes con cálculos de fosfato cálcico y acidosis tubular renal distal(33). Hay que destacar que los pacientes

formadores de cálculos de fosfato cálcico con $\text{pH} > 6$ suelen tener altas tasas de recidivas (34). En la misma línea de investigación, Linnes P et al. demuestran una relación entre los cálculos de fosfato cálcico, la hipocitraturia, el pH urinario > 6 y las calcificaciones papilares tipo II o plugs. Mediante un sistema informático analizan la superficie de la papila renal, asignando un porcentaje de superficie de la papila a las calcificaciones tipo I o tipo II; se considera relevante $> 1\%$ de superficie de la papila renal con calcificaciones tipo II. Así mismo, recogen los valores del examen de orina de 24 horas y la composición química del cálculo. En 6 (13'3%) de 45 pacientes con cálculos de oxalato cálcico se observan calcificaciones tipo II. En cambio, en 7 (58'3 %) de 12 pacientes con cálculos de fosfato cálcico se observan calcificaciones tipo II. Son más frecuentes las calcificaciones tipo II en pacientes con cálculos de fosfato cálcico (Figura 2). Además, los pacientes con litiasis de fosfato cálcico presenta una media de pH urinario de 6'5, así como hipocitraturia e hiperfosfaturia (Tabla 3) (35) (32). Un estudio reciente realizado en el servicio de urología del H. U. Son Espases, presentado en el congreso europeo anual de urología, relaciona las calcificaciones tipo I y tipo II observadas endoscópicamente, con el tipo de cálculo urinario y los componentes de la orina de 24 horas. Los autores concluyen que los cálculos de fosfato cálcico se asocian mayoritariamente a las calcificaciones tipo II, y que las calcificaciones tipo II se asocian con hipercalciuria (36).



Túbulo colector



Calcificaciones tipo II

Esquema 5.

- A. Cristales de fosfato cálcico (CaP) en orina.
- B. Agregación de cristales de CaP, conversión de las células epiteliales en osteoclasto-like y precipitación de los cristales de CaP en la membrana basal.
- C. Formación de placa de Randall o calcificación tipo I en el epitelio de la papila.
- D. Sobresaturación de CaP y formación de calcificaciones tipo II en el túbulo colector y conducto de Bellini.

Adaptada de: Tiselius HG. The role of calcium phosphate in the development of Randall's plaques. Urol Res. 2013;41(5):369–77.

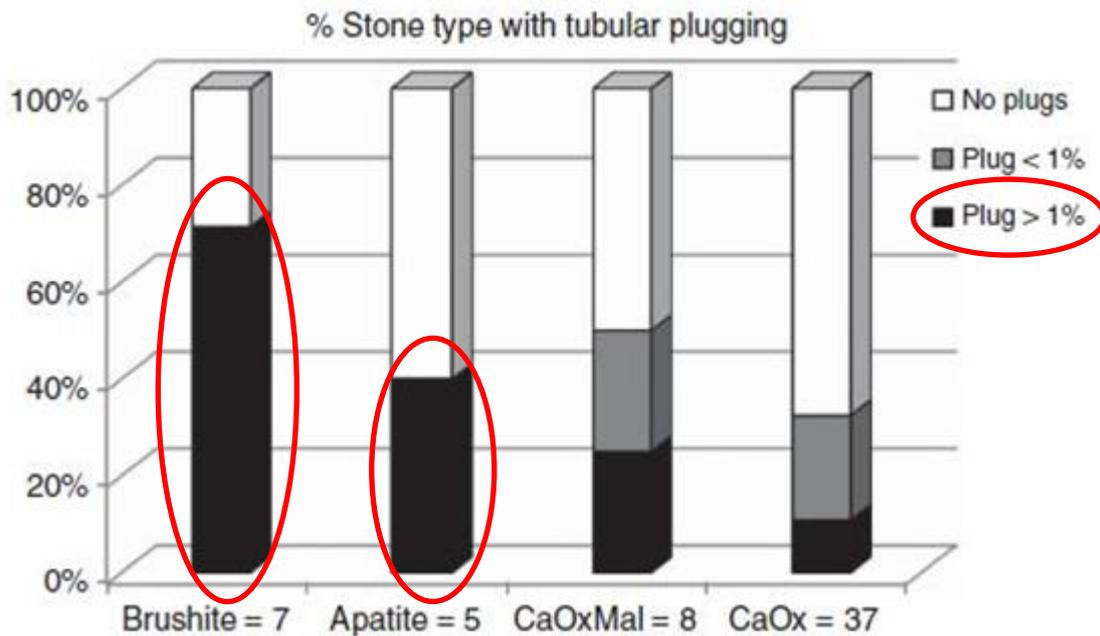


Figura 2. Relación de las calcificaciones tipo II o plugs según el tipo de cálculo. Se observa que el porcentaje de pacientes con plugs y cálculos de fosfato cálcico es mayor que en los formadores de oxalato cálcico. Adaptada de: Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC, Korinek M, Bergstralh EJ, et al. Re: Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. J Urol. 2013;190(5):1785.

Tabla 3. Relación entre la bioquímica urinaria, el tipo de calcificación papilar y el tipo de cálculo urinario. Adaptado de: Linnes et al, 2013 (35).

	CaOx (N=37)	CaOxMal (N=8)	CaPO4 (N=12)	Struvite (N=9)	Uric acid (N=4)	Other (N=8)	P-value
<i>Age</i>							
Mean (s.d.)	62.5 (9.7)	61.1 (9.8)	44.6 (14.2)	59.2 (16.4)	53.3 (8.4)	45.7 (20.2)	0.0047
<i>Gender</i>							
Male	11 (29.7%)	2 (25.0%)	5 (41.7%)	5 (55.6%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)	0.71
<i>Stones on CT</i>							
Median	1.5	2.0	4.0	1.0	1.0	3.0	0.53
<i>Plaque, average %</i>							
Mean (s.d.)	3.6 (4.2)	3.1 (2.3)	2.8 (2.6)	2.1 (2.0)	1.7 (1.5)	2.3 (1.5)	0.87
Median	1.8	2.5	1.9	1.7	1.1	1.7	
<i>Plug, average %</i>							
Mean (s.d.)	0.3 (0.7)	1.1 (2.6)	3.4 (7.7)	0.5 (1.3)	0.2 (0.3)	0.8 (1.1)	0.18
Median	0.0	0.1	1.1	0.0	0.1	0.4	
<i>Plug, >1%</i>							
Yes	4 (10.8%)	2 (25.0%)	7 (58.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0.013
<i>Current medications</i>							
Thiazides	5	1	0	0	0	2	
Citrate	1	2	1	1	0	1	
Allopurinol	1	2	0	0	2	3	
<i>Urine labs: mean (s.d.)</i>							
Cr, mg per 24h	1207 (439)	951 (355)	1174 (340)	1016 (338)	1419 (385)	1130 (421)	0.45
Na, mmol per 24h	145 (63)	104 (81)	137 (53)	121 (44)	120 (76)	167 (124)	0.88
Phos, mg per 24h	775 (407)	644 (267)	899 (248)	752 (418)	798 (268)	846 (381)	0.44
K, mmol per 24h	58 (21)	44 (37)	82 (80)	58 (24)	56 (25)	65 (34)	0.17
UA, mg per 24h	522 (199)	352 (155)	510 (110)	500 (163)	504 (229)	406 (172)	0.29
Cl, mmol per 24h	133 (58)	111 (65)	136 (81)	110 (37)	122 (78)	157 (136)	0.82
Ca, mg per 24h	210 (101)	133 (66)	228 (55)	212 (66)	130 (88)	140 (114)	0.036
Mg, mg per 24h	95 (38)	110 (67)	103 (42)	106 (32)	94 (78)	112 (43)	0.82
Oxalate, mmol per 24h	0.3 (0.2)	0.4 (0.3)	0.3 (0.1)	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)	0.6 (0.3)	0.17
Osm	466 (155)	426 (158)	563 (193)	465 (216)	701 (112)	379 (79)	0.031
pH	6.2 (0.5)	5.9 (0.5)	6.5 (0.5)	6.4 (0.6)	5.3 (0.3)	6.2 (0.5)	0.0088
Citrate, mg per 24h	618 (304)	214 (239)	459 (220)	378 (202)	738 (298)	292 (400)	0.0007
Sulfate, mmol per 24h	17 (8)	11 (4)	17 (4)	16 (6)	21 (7)	14 (7)	0.12
Volume, ml	2046 (802)	1798 (878)	1797 (738)	2040 (929)	1294 (488)	2393 (914)	0.33
CaOx SS (DG)	1.4 (0.8)	1.6 (0.7)	1.9 (0.4)	1.8 (0.3)	0.9 (1.6)	1.4 (0.8)	0.59
Brushite SS (DG)	-0.3 (1.3)	-1.1 (1.2)	1.0 (0.8)	0.6 (1.0)	-2.3 (0.8)	-0.9 (1.2)	0.0002
Apatite SS (DG)	4.1 (2.2)	2.8 (2.1)	6.2 (1.4)	5.2 (2.0)	0.2 (1.2)	3.7 (2.8)	0.0005
Uric acid SS (DG)	-1.4 (2.8)	-0.7 (3.2)	-2.7 (3.0)	-2.3 (3.5)	3.7 (1.0)	-2.8 (3.8)	0.045
Sodium urate SS (DG)	0.6 (1.2)	-0.4 (1.3)	1.1 (0.9)	0.6 (1.3)	1.0 (3.0)	0.1 (0.8)	0.12

Abbreviations: Ca, calcium; CaOx, calcium oxalate; CaOxMal, CaOx malabsorption; Cl, chloride; Cr, creatinine; CT, computed tomography; DG, delta Gibbs; K, potassium; Mg, magnesium; Na, sodium; Osm, osmolality; Phos, phosphorous; SS, supersaturation; UA, uric acid.

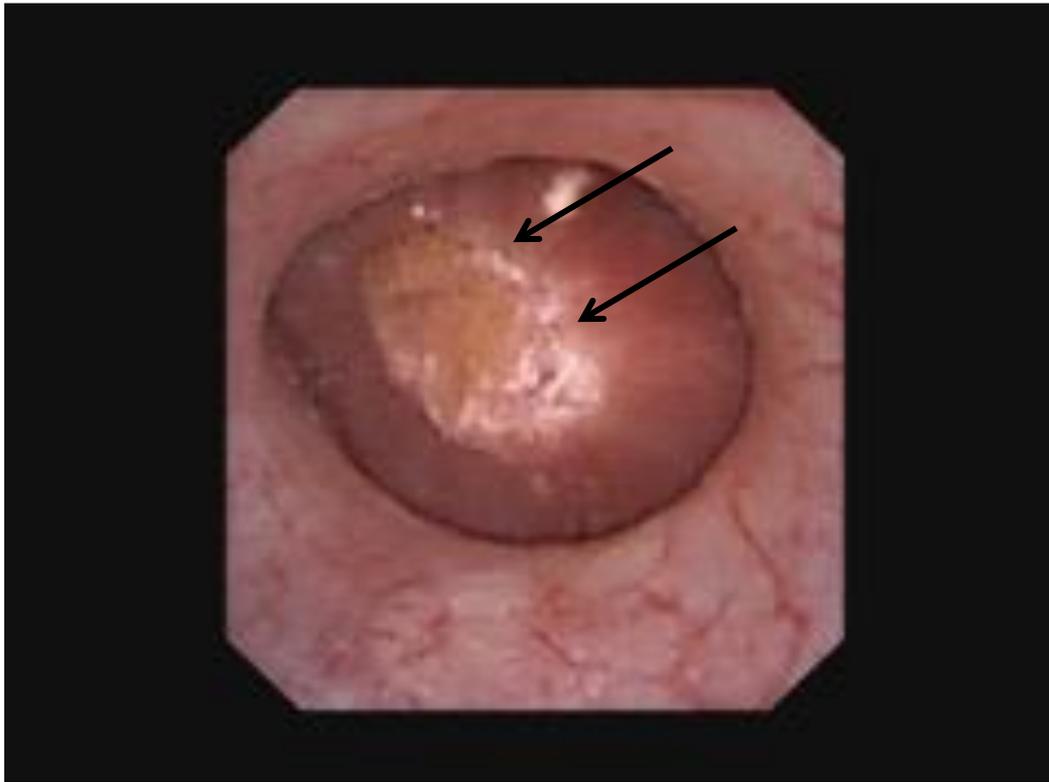


Imagen 1. Visión endoscópica de papilar renal con calificaciones tipo I (Flechas negras). Cortesía de: Dr. E. Pieras. H. U. Son Espases.

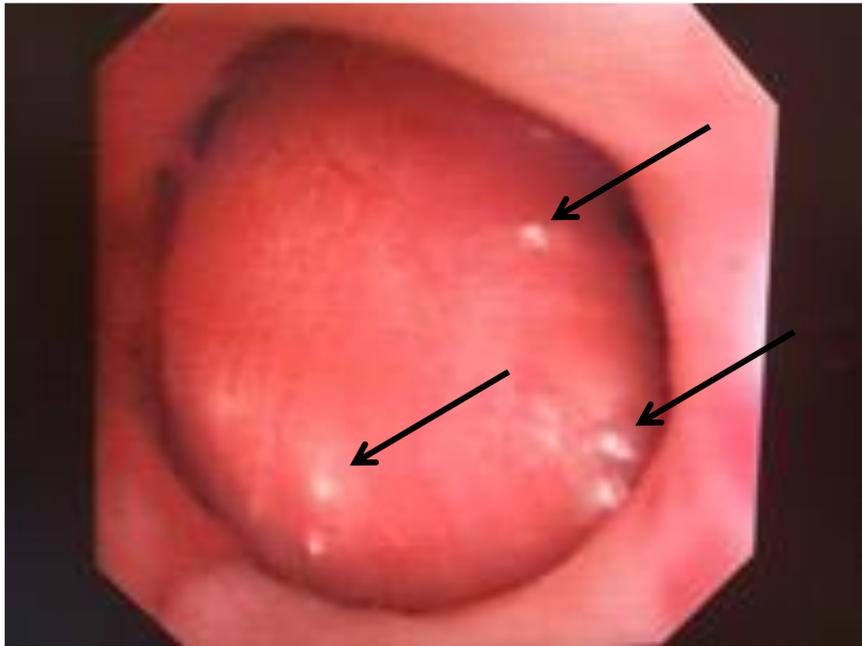


Imagen 2. Visión endoscópica de papilar renal con calificaciones tipo II (Flechas negras). Cortesía de: Dr. E. Pieras. Servicio de Urología. H. U. Son Espases.

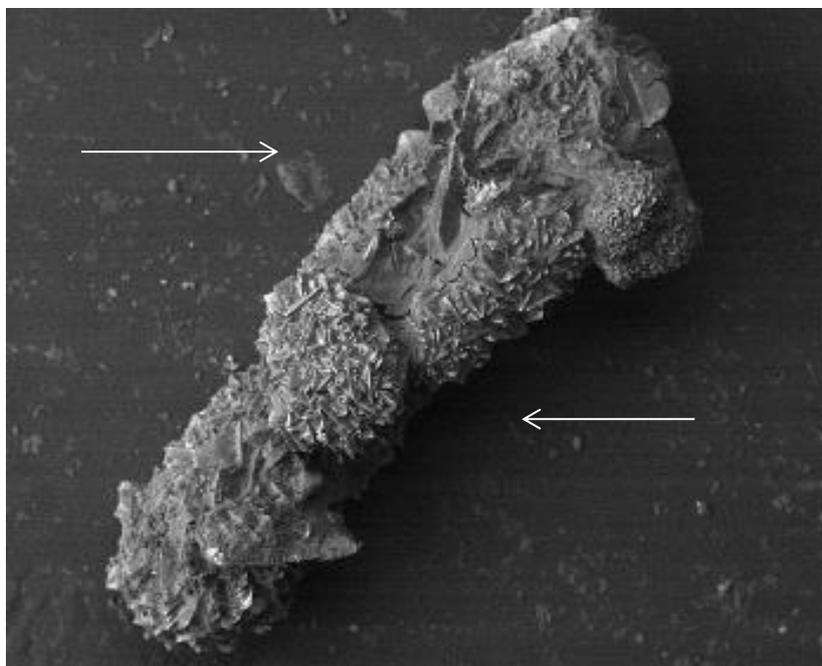


Imagen 3. Visión de microscopía electrónica de calcificación papilar tipo II (plug papilar). Adaptada de: Grases F, Söhnel O, Costa-bauza A, Servera A, Benejam J. Urology Case Reports A Case of Randall ' s Plugs Associated to Calcium Oxalate Dihydrate Calculi. Urol Case Reports 2016;7:37–8. (37)

Equilibrio acido-base.

La regulación del equilibrio del ion hidrógeno H_3O^+ (en adelante H^+) es similar, en cierta forma, a la regulación de otros iones del cuerpo. Por ejemplo, para alcanzar la homeostasis, debe existir un equilibrio entre la ingestión o la producción de H^+ y su eliminación neta del organismo. Igual que sucede con otros iones, los riñones desempeñan una función fundamental en la regulación de la eliminación de H^+ .

Existen tres sistemas primarios que regulan la concentración de H^+ en los líquidos orgánicos para evitar tanto la acidosis como la alcalosis:

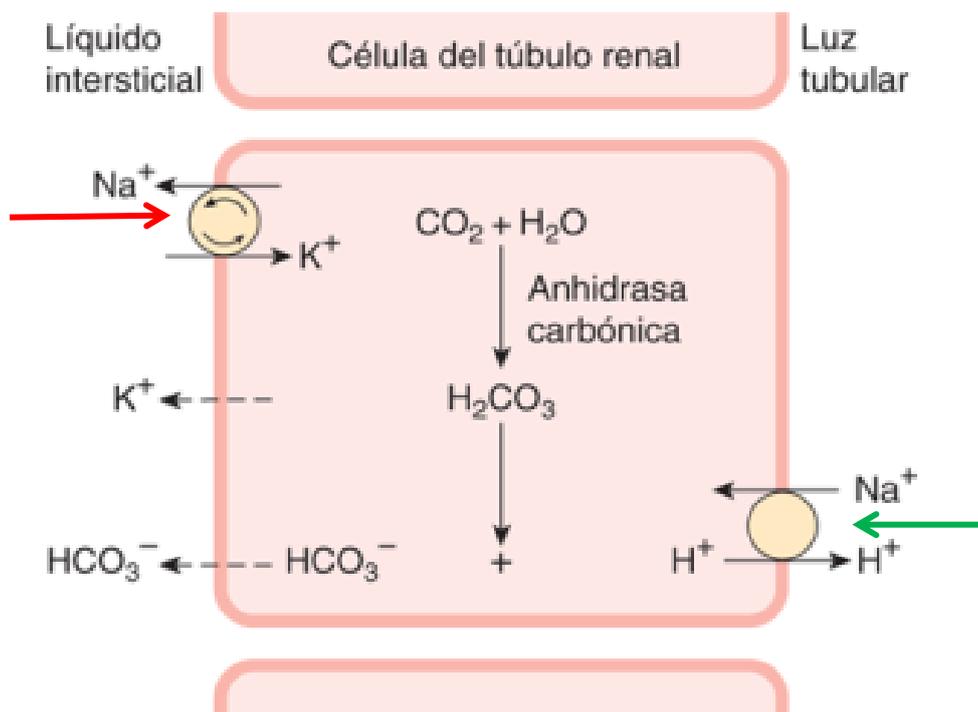
- Sistemas de amortiguación (buffer) acidobásicos químicos de los líquidos orgánicos, que se combinan de forma inmediata con un ácido o una base para evitar cambios excesivos en la concentración de H^+ .
- El centro respiratorio, que regula la eliminación de CO_2 (y por tanto, de H_2CO_3) del líquido extracelular.
- Los riñones, que pueden excretar una orina tanto ácida como alcalina, lo que permite normalizar la concentración de H^+ .

Las dos primeras líneas de defensa impiden que la concentración de H^+ cambie demasiado hasta que empiece a funcionar la tercera línea de defensa, los riñones, que tiene un funcionamiento más lento (horas o días), pero es el sistema regular acidobásico más potente.

La secreción de iones hidrógeno y reabsorción de bicarbonato tiene lugar en casi todas las porciones de la nefrona, salvo en las ramas finas ascendente y descendente del asa de Henle.

Hay que tener en cuenta que por cada ion bicarbonato que se reabsorbe debe secretarse un H^+ . Alrededor del 80-90 % de la reabsorción de bicarbonato se produce en los túbulos proximales, el 10 % en rama ascendente gruesa de Henle y el resto en los túbulos distales y colectores (15).

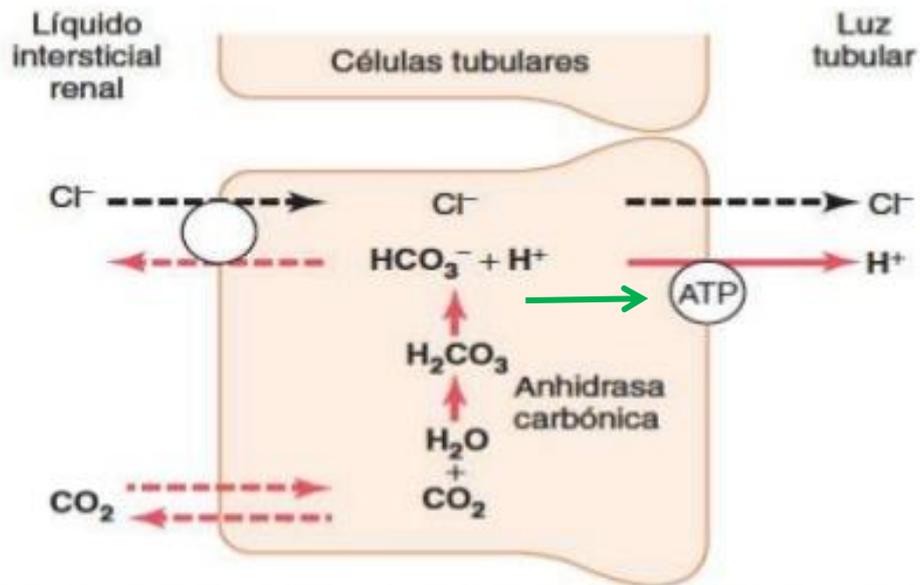
En el túbulo proximal los iones hidrógeno se secretan mediante transporte activo secundario. Este fenómeno tiene lugar gracias a un transportador de Na^+/K^+ ATPasa en la membrana basolateral de la célula. Esta bomba secreta Na^+ al líquido intersticial generando un gradiente que facilita la entrada de Na^+ de la luz tubular al interior de la célula. La entrada de Na^+ desde la luz tubular al interior de la célula, se realiza mediante un transportador pasivo que por cada Na^+ que entra en la célula, extrae un H^+ (esquema 6) (38).



Esquema 6. Transporte de Na^+ y H^+ en el túbulo proximal de la nefrona. Transportador de Na^+/K^+ activo [flecha roja]. Transportador de Na^+/H^+ pasivo [flecha verde]. Adaptada de: Avendaño LH, Hernando. Nefrología clínica. 2008;3:1086.

En la parte distal de la nefrona la secreción de H^+ se realiza mediante un transporte activo primario. Este fenómeno se produce en las células intercaladas alfa. Las características de este transporte son distintas a las expuestas sobre el túbulo contorneado proximal. En la membrana luminal celular existe un transportador activo tipo ATPasa que secreta H^+ a la luz tubular (esquema 7). También existe un transportador activo (ATPasa) en el túbulo distal que secreta H^+ y reabsorbe K^+ .

La alteración de estos transportadores puede provocar la acidosis tubular renal distal (38).



Esquema 7. Transporte de H^+ en el túbulo distal de la nefrona. Obsérvese que el Transportador de H^+ activo (Flecha verde). Adaptada de: Avendaño LH, Hernando. Nefrología clínica. 2008;3:1086.

Acidosis tubular renal.

El término acidosis tubular renal se utiliza para describir estado de acidosis metabólica debido al defecto en la reabsorción urinaria de bicarbonato (HCO_3^-) y/o la excreción de hidrogeniones (H^+). Este término fue descrito por primera vez en 1935 (39), se confirmó que eran alteraciones de los túbulos renales en 1946 (40), y finalmente fue descrito como acidosis tubular renal en 1951 (41).

Las acidosis tubulares renales se agrupan generalmente en 3 grupos: tipo 1 o distal, tipo 2 o proximal y tipo 4 o hiperpotasémica.

Tipo 1 o distal (ATRD): consiste en una disfunción del túbulo colector que impide la acidificación de la orina en presencia de acidosis metabólica. La alteración se encuentra localizada en las células intercaladas tipo alfa, las cuales secretan H^+ a la vía urinaria a través de un transportador H^+ ATPasa. Varias mutaciones de genes que codifican este transportador se han relacionado con la ATRD (42), todas ellas con herencia autosómica. La ATRD tiene especial interés para los urólogos, ya que es la forma más frecuente de acidosis y la que está más relacionada con la litiasis urinaria.

La ATRD es un trastorno heterogéneo que puede ser hereditario, idiopático o adquirido(43). Dentro de las formas hereditarias, la ATRD autosómica recesiva se manifiesta en los primeros meses de vida, cursa con nefrocalcionosis, retraso en el crecimiento, disminución de la esperanza de vida y sordera temprana o tardía. La ATRD autosómica dominante es menos severa y aparece en la adolescencia o en la etapa adulta, y su única manifestación clínica puede ser la litiasis urinaria (44). Se estima que un tercio de los afectados de ATRD son niños (25).

Las causas más frecuentes de ATRD secundaria son: trastornos autoinmunes (S. Sjögren y Lupus eritematoso sistémico), uropatía obstructiva, necrosis tubular aguda, hiperparatiroidismo e hipercalciuria idiopática (45).

Los hallazgos clásicos de la ATRD son: acidosis metabólica, hiperfosfaturia, hipocitraturia, hipokalemia, hipercloremia, litiasis urinaria, nefrocalcinosis (edad pediátrica), hipercalciuria y pH urinario > 6 .

La acidosis metabólica en la ATRD es causada por la incapacidad para secretar H⁺ por las células intercaladas alfa del túbulo distal o colector de la nefrona. Sabemos que la secreción de citrato potásico en el riñón depende del nivel de pH; la acidosis metabólica disminuye su secreción y provoca hipocitraturia, y la alcalosis metabólica aumenta su secreción a la orina. Uno de los motivos de la hipokalemia en la ATRD es que en este estado de acidosis se produce una pérdida de sodio, esto provoca una disminución del volumen intravascular con la consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hormona aldosterona provoca una reabsorción de Na⁺ desde la orina y una secreción de K⁺ a la orina. Otro mecanismo de la hipokalemia puede ser la afectación directa del transportador H⁺/K⁺ ATPasa en el túbulo distal y colector, provocando una ausencia de reabsorción de K⁺ (45).

La hiper calciuria es debida a que, en un estado de acidosis metabólica y una imposibilidad de regulación por parte del riñón, se requiere el uso de sistemas amortiguadores o buffers. Uno de estos sistemas es que ante la presencia de iones H⁺ en el hueso, se produce una resorción de calcio y fosfato para disminuir la concentración de H⁺. Así, se produce un efecto neto de resorción ósea, hiper calciuria e hiperfosfaturia. Estos dos últimos elementos a altas concentración en la orina, promueven la formación de cálculos urinarios (46).

El cálculo urinario más relacionado con la ATRD es el de fosfato cálcico. Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con cálculos de fosfato cálcico mixtos y puros (HAP y Brushita), presentan mucha recurrencia de su litiasis urinaria, presentan calcificaciones papilares tipo II y asocian un pH urinario > 6 (3,35,43). Este conjunto de signos clínicos puede estar provocado por la ATRD.

El trabajo de Van Den Berg et al. sigue siendo altamente referenciado en estudios actuales. Es el único estudio que define la prevalencia de litiasis en pacientes con ATRD; describe que un 70 % de los pacientes con ATRD tienen litiasis urinaria. Este estudio analiza las características clínicas de 48 pacientes diagnosticados de ATRD entre 1970 y 1980. Una de las características analizadas es la presencia de litiasis urinaria mediante radiografía. En 34 (70 %) de 48 pacientes se diagnostica litiasis urinaria, y 23 (48 %) pacientes refirieron clínica debido a la litiasis urinaria. El diagnóstico de ATRD se estableció designando ATRD completa a los pacientes con

acidosis metabólica ($\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mEq/L}$) y pH urinario alcalino ($\text{pH} > 7.5$). El término ATRD incompleta se reservó para los pacientes sin acidosis metabólica, con pH urinario alcalino y que se diagnosticaron mediante el test de sobrecarga ácida (25).

Backman et al. establecen en 1981 una prevalencia de acidosis tubular renal en pacientes con litiasis recurrente del 19 %. Los investigadores realizaron el test de sobrecarga ácida y test del bicarbonato a 310 pacientes con diagnóstico de litiasis recurrente, sin causa identificable de la litiasis urinaria. El test del bicarbonato lo aplican para el diagnóstico de la acidosis renal tipo 2 y el test de sobrecarga ácida para el diagnóstico de la ATRD. En todos los datos presentados agrupan la acidosis tubular tipo 2 y tipo 1 como acidosis tubular renal. No se excluyen los pacientes en relación a la composición química de su cálculo. No obstante, se observa una presencia mayor de cálculos de fosfato cálcico en el grupo de acidosis tubular renal (tipo 1 y tipo 2) (47).

El tratamiento de la ATRD consiste en la ingesta de citrato potásico para alcalinizar el medio, aumentar la excreción de citrato potásico a la orina, y disminuir el calcio iónico disponible en orina (25). Este punto se desarrollará con más detalle en el apartado de inhibidores de la cristalización.

El diagnóstico de este síndrome se puede realizar mediante dos pruebas: el test de sobrecarga ácida(48) o el test de la furosemida (49).

El test de la sobrecarga ácida es el más usado y se considera el patrón oro para el diagnóstico de ATRD (50). Este test consiste en recoger una muestra de orina, y calcular el pH de la muestra mediante pHmetro; se continúa administrando por vía oral NH_4Cl 100 mg/kg y posteriormente, se analiza el pH de cada muestra de orina, empezando a las 2 horas de la administración de NH_4Cl hasta las 8 horas posteriores a su administración. La administración oral de NH_4Cl provoca una acidosis metabólica que el riñón debe compensar excretando H^+ a la orina. Los principales inconvenientes de este test son: la duración del mismo ($>8\text{h}$), intolerancia oral a NH_4Cl , y a la persistencia en la acidificación del medio interno por durante más de 8 horas (51).

Para el diagnóstico de la ATRD también se puede utilizar el test de furosemida. La furosemida actúa interfiriendo en el mecanismo de intercambio de iones (sodio, potasio y cloro) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, provocando

una acidificación urinaria por dos motivos; primero, bloqueando la reabsorción de sodio en el asa de Henle, aumenta la concentración de sodio que llega al túbulo colector; segundo, al aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo colector, se negativiza el voltaje del túbulo colector, provocando secreción de H⁺ a la orina. Es decir, provoca una acidificación de la orina en individuos sanos. En cambio, en pacientes con ATRD, que no pueden secretar H⁺ en el túbulo colector, la furosemida no provoca cambios en el pH urinario.

El test en adultos consiste en recoger una muestra de orina y calcular el pH de la muestra mediante pHmetro, posteriormente se administra 40 mg de furosemida por vía oral, y finalmente se analiza el pH de orina de cada muestra obtenida tras cada micción dentro de las 3 horas siguientes a la administración de furosemida.

Se considera diagnóstico de ATRD para ambos test, un pH urinario > 6 en todas las muestras de orina obtenidas durante la realización del test.

Tipo 2 o proximal: La acidosis tubular renal proximal o tipo 2 es una alteración del túbulo proximal; puede estar provocada por un defecto de reabsorción de bicarbonato o asociarse a un déficit de absorción de otros solutos (glucosa, ácido úrico, fosfato...) en el túbulo proximal. Cuando se presenta una disfunción en el túbulo proximal, y por consiguiente, un déficit de absorción de varios solutos, se denomina síndrome de Fanconi (43).

La causa más frecuente en adultos de acidosis tubular proximal es la excreción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, que provocan toxicidad en túbulo proximal, esto pudiendo ser debido a gammapatías monoclonales latentes (52).

Otras causas de acidosis tubular renal proximal en adultos se deben a inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida y topiramato, que pueden provocar defectos en la reabsorción de bicarbonato sin afectar a la reabsorción de otros solutos (53). Para su diagnóstico se utiliza el test del bicarbonato.

Tipo 4 o hiperpotasémica: Los pacientes con acidosis tubular tipo 4 sufren un defecto primario en la producción de aldosterona o un defecto en el receptor de la aldosterona. Las causas más frecuentes de acidosis tubular tipo 4 son: tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), insuficiencia

adrenal, tratamiento con cotrimoxazol, nefropatía obstructiva, nefropatía diabética y tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio (53,54).

La aldosterona actúa en las células principales del túbulo contorneado distal y el túbulo colector aumentando la reabsorción de sodio, y secretando a la orina hidrogeniones y potasio. Además, la aldosterona actúa en la células intercaladas alfa aumentando la secreción de hidrogeniones (55).

Dieta.

Como otras enfermedades que predominan en las sociedades occidentales, tipo obesidad, hipertensión, arterioesclerosis, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus, la litiasis urinaria está aumentando su incidencia con el paso de los años (1). La causa más frecuente de litiasis urinaria es la idiopática, múltiples trabajos han puesto de relieve la importancia de la dieta como un factor que puede influir en la formación de cálculos urinarios (56) .

De los elementos que influyen en la dieta vamos a destacar: ingesta hídrica, proteínas, sal, frutas y vegetales, por ser los que más influencia tienen en la formación de cálculos en pacientes con ATRD.

Ingesta hídrica

En el apartado de etiopatogenia de los cálculos urinarios de esta tesis doctoral, hemos resumido de forma simplificada la formación de cálculos urinarios. En este proceso juega un papel fundamental la sobresaturación de un compuesto en orina para formar un cálculo urinario. El bajo volumen urinario debido fundamentalmente a un baja ingesta hídrica provoca una mayor sobresaturación de los componentes de la orina.

El único estudio prospecto randomizado que ha analizado la ingesta hídrica y la recurrencia de litiasis se realizó en Italia en 1996 (57). Borghi et al, seleccionaron a 100 pacientes controles y a 199 pacientes formadores idiopáticos de cálculos de oxalato cálcico. La muestra de pacientes litiásicos la dividieron de forma randomizada en un grupo 1 con 99 pacientes y en un grupo 2 con 100 pacientes. Los pacientes del grupo 1 debían aumentar su diuresis aumentando su ingesta hídrica a 2 L de agua como mínimo cada día. En el grupo 2 no se impusieron ningunas medidas dietéticas. El periodo de seguimiento fue de 5 años. Los investigadores demostraron una disminución de la sobresaturación de sales en orina en el grupo 1, del mismo modo demostraron una reducción de los episodios de cólico renal en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 (Figura 3) (58). Otros investigadores han demostrado la relación entre baja ingesta hídrica y el aumento de la prevalencia y/o recurrencia de cálculos urinarios (59)(60).

Schwartz et al, demostraron sobre una muestra de 3270 pacientes que no existía una relación entre la incidencia de cálculos urinarios y la dureza del agua ingerida. La ingesta de agua dura provoca mayor excreción de promotores e inhibidores de la litogénesis en orina, por lo que se podría considerar que se anulan entre ellos (61).

No obstante, algunos autores refieren en casos aislados disminución de los niveles de calcio en orina al cambiar de aguas duras a aguas embotelladas más blandas (62).

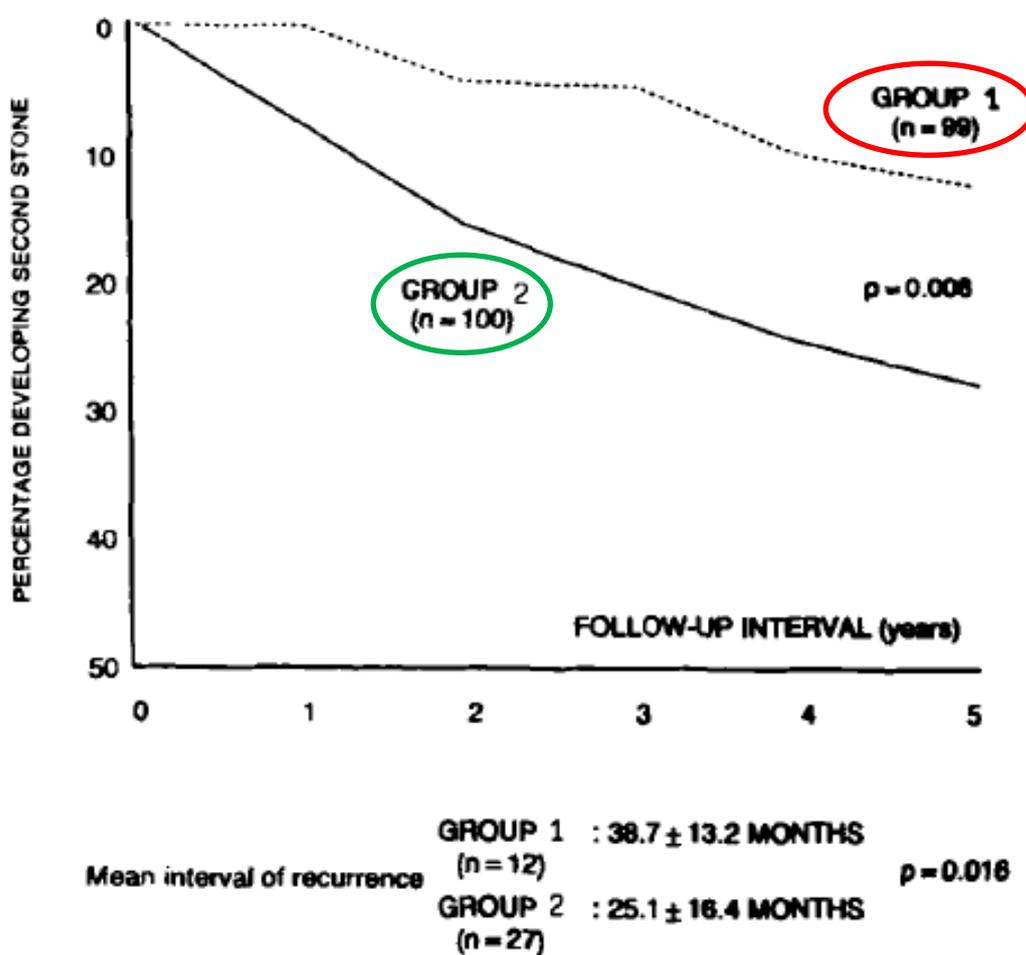


Figura 3. Diferencias entre el grupo 1 (intervención) [círculo rojo] y el grupo 2 (control) [círculo verde] en el porcentaje de pacientes afectados de un segundo episodio de cólico renal. Adaptada de: Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. J Urol. 1996;155(3):839-43.

Proteínas

Datos sobre estudios epidemiológicos establecen una relación entre el aumento de la ingesta de proteínas en la dieta y la incidencia de litiasis (63)(64). El riesgo relativo para hombres con la mayor ingesta de proteína animal (>77g/día proteína animal) comparado con los que menor ingesta tenían (< 50 g/día proteína animal) fue de 1,33, lo que corresponde a un aumento del 33 % del riesgo (64). El alto consumo de proteínas en países industrializados, aumenta la excreción de calcio en orina por diferentes mecanismos:

- Una ingesta elevada de proteínas aumenta la producción endógena de ácidos que requieren un sistema tampón, este sistema se produce por la liberación de calcio del hueso para que interactúen con los ácidos de la sangre. Este fenómeno se traduce en un aumento de la excreción de calcio (65).
- Una ingesta alta de proteínas aumenta la tasa de filtrado glomerular y disminuye la reabsorción de calcio en las células del túbulo distal de la nefrona (65).

Un estudio prospectivo randomizado en 120 hombres con cálculos de oxalato cálcico recurrentes, demostró que una dieta con reducción de proteínas animales e ingesta normal de calcio, era más efectiva para prevenir recurrencias de litiasis que la dieta pobre en calcio y sin restricciones para proteínas animales (66). Debido a esto, en formadores de cálculos urinarios que dependen del calcio una maniobra dietética que se puede considerar es disminuir la ingesta de proteínas animales.

Sal

La sal (cloruro sódico) aumenta los niveles de calcio en orina inhibiendo la reabsorción tubular de calcio. Esto es debido a que el sodio y el calcio comparten transportador en el túbulo distal por lo que al aumentar los niveles de sodio en orina se impide la correcta reabsorción de calcio. Además, la ingesta de cloruro sódico disminuye los niveles urinarios de citrato. Este mecanismo no se conoce con exactitud, pero está relacionado con el descenso del pH plasmático debido a la expansión de volumen plasmático provocada por el cloruro sódico (62) (67).

La asociación del consumo cloruro sódico y la formación de cálculos de calcio fue establecida por primera vez en 1997 (68). Los mismos autores no pudieron demostrar posteriormente esa asociación, probablemente debido a la escasa fiabilidad de la ingesta de sal en los cuestionarios utilizados (60)(67).

Un revisión sistemática de trabajos científicos publicados desde 1959 hasta 1995 pone de manifiesto que el aumento del consumo de cloruro sódico invariablemente aumenta los niveles de calcio en orina, del mismo modo la reducción de cloruro sódico disminuye los niveles de sal en la orina (69).

Vegetales y frutas.

Generalmente se recomienda reducir el consumo de vegetales debido a su alta carga de oxalatos, parte de los cuales se absorbe y posteriormente se excreta en la orina. A pesar de que el consumo de vegetales aumente la excreción urinaria de oxalatos (69), la prevalencia de cálculos urinarios en vegetarianos es aproximadamente la mitad que en los omnívoros (70). Este fenómeno se explica ya que por un lado, solo unos pocos vegetales aumentan significativamente la oxaluria: espinacas, ruibarbo, remolacha, nueces, salvado de trigo, chocolate y fresas. Por otro lado, en la mayoría de las personas la absorción intestinal del oxalato es de aproximadamente el 6 %. De hecho, si se aumenta notablemente el consumo de oxalato se aumenta muy levemente la absorción de oxalato (71); además, se ha demostrado que un aumento de la excreción urinaria de oxalato puede ser inhibida por un aumento en la ingesta de leche, debido a su alta concentración de calcio (72). No obstante, en pacientes formadores de cálculos de oxalato cálcico de causa desconocida o con hiperoxaluria se deben evitar los alimentos con grandes cantidades de oxalato.

El zumo de naranja, el zumo de limón y el zumo de grosella aumentan la excreción urinaria de citrato y los valores de pH. El aumento de consumo de frutas y verduras en general es especialmente beneficioso por su alto consumo en citratos, especialmente en formadores de cálculos urinarios con hipocitraturia, como el caso de la ATRD. Por lo que en términos generales se recomienda el aumento de frutas y vegetales en pacientes litiásicos, sin olvidar que hay determinados vegetales y frutos secos con alta carga de oxalatos, como los mencionados anteriormente, que se deben evitar (73) (62).

Inhibidores de la cristalización.

Existen numerosos componentes endógenos en la orina que inhiben la nucleación y la agregación de los cristales que posteriormente formaran cálculos. Destacaremos el magnesio, el fitato y el citrato potásico, sobre todo éste último, ya que juega un papel importante en la formación de los cálculos urinarios asociados a ATRD. Estos tres inhibidores son relevantes porque sus niveles dependen de la ingesta oral de los mismos.

Magnesio:

El magnesio es un ion que aumenta su secreción urinaria si se aumenta la ingesta oral del mismo (74). Se ha demostrado la relación de baja ingesta oral de magnesio con aumento de la prevalencia y recurrencia de litiasis urinaria (59).

El magnesio actúa como inhibidor de la cristalización de los cálculos de oxalato cálcico mediante dos mecanismos fundamentales:

- Orina: El magnesio en la orina actúa uniéndose con la oxalato, disminuyendo la cantidad de oxalato disponible en orina para unirse al ion calcio, y así disminuir la cristalización (75) (76).
- Intestino: El magnesio se une a nivel intestinal con el oxalato, disminuyendo la absorción de éste en el tracto gastrointestinal (74).

Se ha demostrado *in vitro* la sinergia entre el magnesio y el citrato potásico para inhibir la formación de cristales de oxalato cálcico (77). Por un lado, el magnesio se une con el oxalato disminuyendo la interacción del oxalato con el calcio (figura 4). Por otro lado el citrato potásico interacciona con el calcio disminuyendo así la unión del oxalato y el calcio; éste es el mecanismo por el cual se consideran sinérgicos los efectos inhibidores del citrato y el magnesio en la cristalización de cálculos de oxalato cálcico.

Kato et al, estudiaron los efectos en la orina tras administración de suplementos orales de magnesio y citrato potásico. Dividieron a una población de 25 pacientes sanos en tres grupos. A un grupo le administraron placebo, al segundo magnesio y al tercer grupo magnesio y citrato potásico. Por otro lado, también incluyeron a 14 pacientes formadores de cálculos de oxalato cálcico, a éste último grupo les administraron

suplementos orales de magnesio y citrato potásico. Las conclusiones del estudio fueron que la administración conjunta de magnesio y citrato aumentaba los niveles en orina de estos dos elementos en mayor magnitud que administrándose por separado; además, el índice de actividad iónica del oxalato-cálcico disminuía en mayor medida cuando se administraba magnesio y citrato potásico de forma combinada que por separado (78).

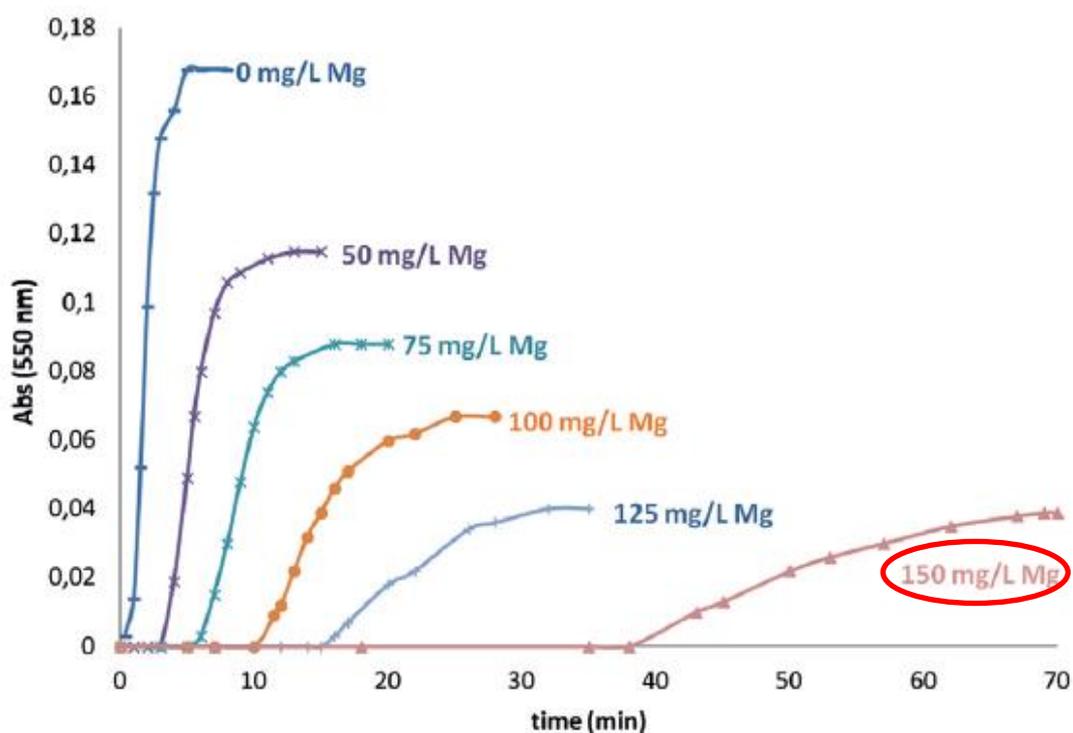


Figura 4. Curvas de cristalización de oxalato cálcico en orina sintética, conteniendo 200 mg/l de calcio y 50 mg/l de oxalato a diferentes concentraciones de Magnesio (Mg). Adaptada de: Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. J Urol. 2015;194(3):812–9.

Fitato:

El fitato, también conocido como IP6 (imagen 4), es un compuesto natural que se encuentra en abundancia en plantas, cereales, semillas, legumbres y nueces (79). Modlin M fue el primer autor que propuso el efecto protector del fitato contra la litiasis urinaria. Esta afirmación se fundamentó en un estudio sobre la población de Sudáfrica. La población sudafricana está constituida por dos grupos étnicos, población de origen europeo y población de origen africano. En este estudio se observó que por un lado, en la población de origen africano la incidencia de litiasis urinaria era menor y por otro lado, la población de origen africano presentaba una dieta mucho más rica en fitato que la población europea (80). Este hallazgo ha sido confirmado por un estudio poblacional más reciente. En este estudio se analizó de forma prospectiva durante 8 años a 96.245 mujeres, se recogieron los eventos provocados por cálculos urinarios y la dieta de los participantes. Los autores concluyeron que las pacientes con dietas de mayor cantidad de fitatos y mayor cantidad de calcio tenían menos incidencia y recurrencia de litiasis urinaria (60).

Grases et al. demostraron la posibilidad de aumentar la excreción urinaria de fitato mediante la ingesta oral del mismo. También observaron menores niveles de fitato urinario en pacientes formadores de cálculos urinarios (81).

Grases et al. también demostraron in vitro el efecto sinérgico en la inhibición de la cristalización del oxalato cálcico de el magnesio y el fitato (82).

El fitato actúa mediante diferentes mecanismos en la inhibición de cálculos de fosfato cálcico. Inhibe la nucleación heterogénea del oxalato-cálcico inhibiendo la cristalización de HAP en la pila renal, inhibe la cristalización homogénea del fosfato cálcico e inhibe el crecimiento cristalino del oxalato cálcico (82,83,84).

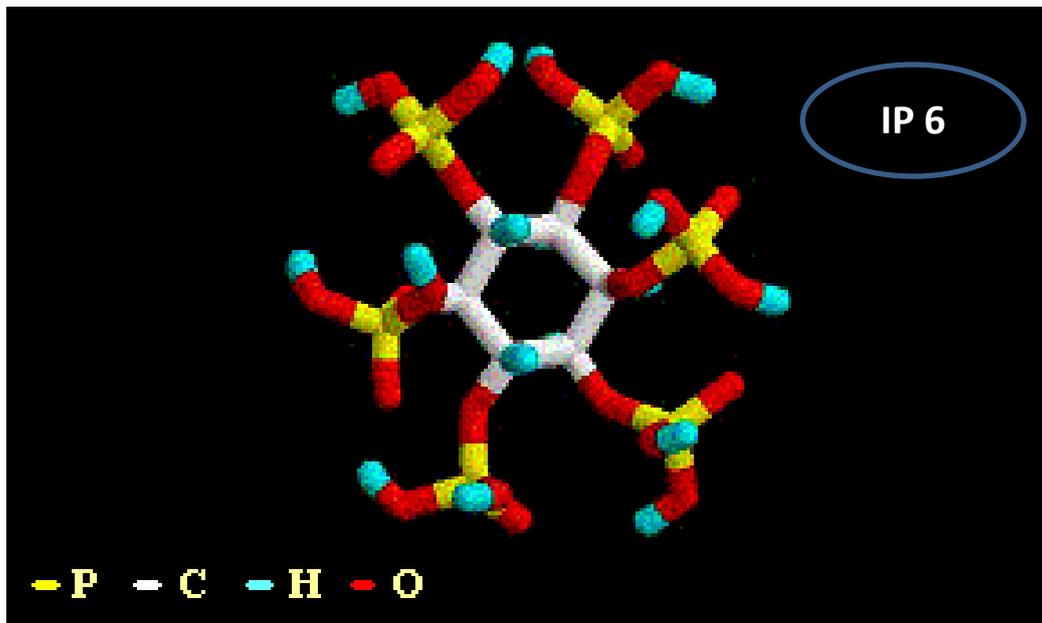


Imagen 4: Estructura molecular del fitato (IP6). Adaptada de: Pieras, E. Litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y de cavidad: estudio comparativo de factores etiológicos. Tesis doctoral. UIB. 2004.

Citrato potásico.

Dentro de los inhibidores de la cristalización en orina destaca el citrato por ser el más extensamente utilizado debido a sus múltiples efectos en la inhibición de la cristalización de cálculos urinarios.

El citrato inhibe la formación de cálculos por distintos mecanismos:

- Se une al calcio disminuyendo así la concentración de calcio iónico disponible para interactuar con el oxalato y el fosfato (76).
- Inhibe la cristalización del oxalato cálcico (86).
- Impide la nucleación heterogénea de oxalato cálcico con un núcleo de ácido úrico (87).
- Alcaliniza el medio y aumenta el pH urinario, siendo este mecanismo importante para impedir la formación de cálculos de ácido úrico, ya que los cálculos de ácido úrico cristalizan con pH ácidos en orina (87)(88).

En la ATRD el citrato potásico juega un papel fundamental en la prevención de cálculos de fosfato cálcico. Como se ha comentado anteriormente, los cálculos de fosfato cálcico cristalizan fundamentalmente debido a niveles altos de calcio en orina y pH urinarios alcalinos (>6). Por lo que puede parecer paradójico que el citrato potásico, siendo un alcalinizante, sea el tratamiento para prevenir la formación de cálculos en la ATRD.

Los pacientes que padecen ATRD tiene una incapacidad de acidificar la orina y esto es una alteración que no podemos modificar. El paciente con ATRD completa padece una acidosis metabólica, y el paciente con ATRD incompleta tiene medio interno sin acidosis, que ante cualquier estado que aumente la producción de iones H⁺ desemboca en una acidosis metabólica.

El citrato potásico alcaliniza el medio interno, por lo que compensara la acidosis metabólica en el medio interno de los pacientes con ATRD. Este efecto produce una serie de fenómenos:

- La acidosis metabólica aumenta la reabsorción de citrato en la nefrona, es decir, produce hipocitraturia. Al compensar la acidosis metabólica aumentamos los niveles de citrato en orina, y por otro lado al aumentar la ingesta oral de citrato aumentamos la excreción de citrato en orina.
- La acidosis metabólica provoca una resorción ósea liberando iones calcio a la sangre y por tanto, aumenta la excreción de calcio a la orina. En la orina el citrato potásico actúa como un quelante de calcio y deja menos iones de calcio disponibles para cristalizar y formar un cálculo urinario (figura 5).

Por estos motivos se considera al citrato potásico como uno de los tratamientos fundamentales para la prevención de cálculos de fosfato cálcico en pacientes con ATRD (89).

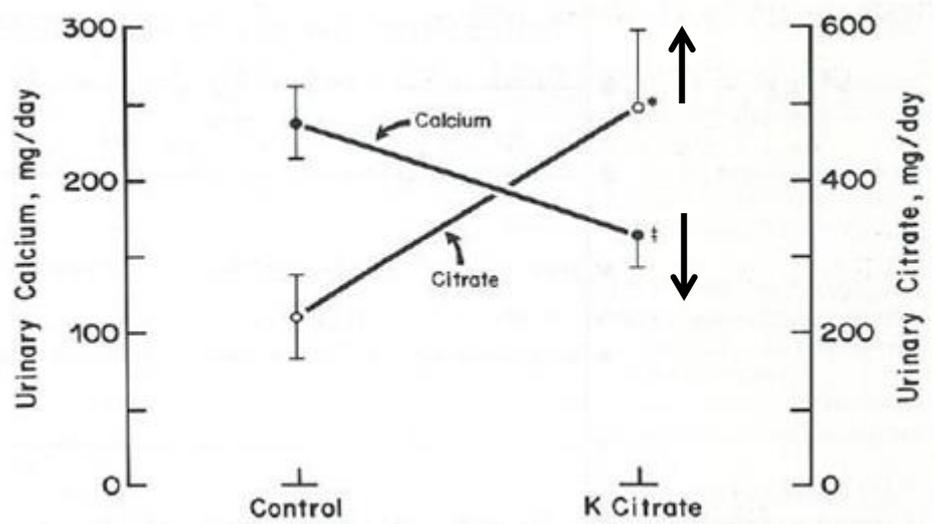


Figura 5. Relación inversa entre los niveles de calcio y de citrato en orina. Adaptada de: Preminger GM, Khashayar S, Skurla C PC. Prevention of recurrent Calcium Stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. Journal of Urology; 1985. p. 20–3.

Objetivos

OBJETIVOS.

Los objetivos particulares de esta Tesis Doctoral se encuadran dentro de los objetivos generales del laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la UIB, en el sentido de establecer las bases moleculares así como los factores etiológicos implicados en la formación de los distintos tipos de cálculos renales. Únicamente este conocimiento posibilitará el planteamiento de procedimientos de diagnóstico y tratamiento realmente eficaces.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la prevalencia de pacientes con ATRD en formadores de cálculos de fosfato cálcico (mixtos de COM/COD + HAP, HAP, brushita) y pH urinario >6, utilizando el test de la furosemida.

Como objetivos secundarios se pretende establecer si existe algún tipo de característica clínica o epidemiológica asociada a la ATRD, en un intento de definir un grupo de riesgo. También se desea conocer los resultados y seguridad del test de la furosemida en adultos.

Poder identificar a los pacientes con ATRD nos permitirá iniciar una actitud preventiva y terapéutica más específica, y por tanto, más eficaz para modificar la evolución de la enfermedad litiásica en este grupo de pacientes.

Materiales y métodos

MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio se ha realizado con la aprobación del comité de investigación del H. U. Son Espases (CI-70-15) y el comité de ética para la investigación del gobierno de las Islas Baleares (IB 3128/15 PI) (CEI-IB).

Muestra poblacional y variables evaluadas.

Se han seleccionado 69 pacientes con historia clínica en el servicio de urología del H. U. Son Espases, entre 18 y 65 años, con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario > 6. Para escoger los pacientes se ha utilizado la base de datos del laboratorio de investigación de litiasis renal de la U.I.B. y se han revisado un total de 1012 pacientes de dicha base de datos.

Los criterios de inclusión/exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- 18-65 años de edad.
- Historia médica urológica previa en el servicio de urología del H. U. Son Espases.
- Cálculos urinarios analizados de los siguientes tipos:
 - Hidroxiapatita (HAP).
 - Brushita.
 - Oxalato cálcico dihidrato (COD) con HAP.
 - Oxalato cálcico monohidrato (COM) con HAP.
- Análisis de pH urinario > 6 mediante pH-metro o tira reactiva (pH \geq 5'5).

Criterios de exclusión:

- Alteraciones metabólicas o anatómicas que justifiquen de forma evidente la presencia de cálculos urinarios.
- Pacientes con diagnóstico de acidosis tubular en la infancia.

- pH urinario < 6 inmediatamente antes de la realización del test de la furosemida.
- Mujeres embarazadas.

Una vez escogidos los pacientes, se citaron en una consulta específica con el investigador principal para proponer la entrada al estudio y realizar un resumen de su historia clínica. En la misma visita, los sujetos que entraron en el estudio firmaron un consentimiento informado específico.

Las variables recogidas fueron:

- Nombre del paciente.
- Edad del paciente.
- Género.
- Número de historia clínica de H. U. Son Espases.
- pH urinario previo al estudio > 6 mediante pHmetría o $\text{pH} \geq 5.5$ mediante tira reactiva.
- Lateralidad. Es decir, si había sufrido antecedentes de cálculos renales de forma unilateral o bilateral. Para recoger esta variable se analizaron los resultados de pruebas de imagen (radiografía, ecografía y tomografía axial computerizada) en la historia clínica y la entrevista clínica realizada al paciente.
- Recurrencia. Se define como antecedente de uno o más episodios de cólico renal una vez superado o tratado el primer episodio de cólico renal en la historia natural del paciente. Para recoger esta variable se analizaron los resultados de pruebas de imagen (radiografía, ecografía y tomografía axial computerizada) en la historia clínica y la entrevista clínica realizada al paciente.
- Tipo de cálculo:
 - HAP.
 - Brushita.
 - Mixtos (COM/HAP y COD/HAP).
- Cálculos analizados en la historia clínica del paciente.
- Se aportan las imágenes de los cálculos completos disponibles de los pacientes de la muestra.
- Valores de pH de las diferentes muestra de orina durante el test de furosemida.

- Diagnóstico de ATRD: SÍ o NO (utilizando el test de la furosemida).
- Análisis de orina de 24 horas en los pacientes que dispusieran del mismo.

La edad y el género fueron evaluados en el momento de hacer el estudio. Para evaluar la presencia de litiasis bilateral o unilateral a lo largo de la vida de los pacientes, se consultaron pruebas de imagen recogidas en la historia clínica de cada paciente (ecografía, radiografía y/o tomografía computerizada), así como, la entrevista clínica con el paciente.

Test furosemida

Para el diagnóstico de ATRD se ha usado el test de furosemida. El test de la furosemida consiste en realizar un análisis de orina con pH-metro para verificar el pH urinario alcalino >6 , administrar 40 mg orales de furosemida, posteriormente realizar un nuevo análisis de orina con cada micción dentro de las 3 horas siguientes a la administración de furosemida. Durante la realización del test los pacientes mantendrán ayuno de líquidos y sólidos para no afectar al valor de pH urinario.

Esta prueba se ha realizado en una consulta específica en el Instituto sanitario de las Islas Baleares (IdISBa). Todos los pacientes estudiados suspendieron tratamientos diuréticos, citrato potásico y/o bicarbonato una semana antes de la realización del test.

Consideramos diagnóstico de ATRD pH urinario alcalino (>6) en todas las muestras de orina, incluyendo la previa a la toma de furosemida. Los pacientes que en la primera muestra de orina (previa a la toma de furosemida) presentaron $\text{pH} < 6$ fueron excluidos del estudio. Para medir el pH urinario se utilizó un pH-metro con electrodo de vidrio (Crison pH 25).

Clasificación de cálculos urinarios.

Hemos considerado cálculos de fosfato cálcico, según la clasificación de Grases et al, a los cálculos compuestos de: Hidroxiapatita (HAP), Brushita, Oxalato cálcico dihidrato + hidroxiapatita (COD+HAP) y oxalato cálcico monohidrato + hidroxiapatita (COM + HAP). Hemos agrupado los cálculos de fosfato cálcico en tres tipos: mixtos (COD+HAP/COM+HAP), HAP y Brushita. Posteriormente hemos realizado una segunda agrupación estableciendo dos grupos: Mixtos (COD+HAP/COM+HAP) y Puros (HAP y Brushita).

Análisis de cálculos urinarios.

El método utilizado para analizar los cálculos renales fue una combinación de observación macroscópica y microscópica con técnicas convencionales (microscópico estereoscópico Optomic PZO, Poland) con técnicas físicas como espectrometría infrarroja (espectroscópico infrarrojo Bruker IFS 66, Karlsruhe, Germany) con microscópico electrónico asociado a microanálisis por energía dispersiva rayos X (Hitachi S-3400N PC-Based Variable Pressure Scanning electron Microscope, Japan y Bruker analyzer, USA).

El estudio del cálculo se inicia mediante la observación directa con lupa binocular (microscopio estereoscópico). El cálculo se secciona en dos mitades lo más cercano a su centro geométrico para poder determinar la estructura macroscópica interna. Este paso determinará cuál es el procedimiento más adecuado para su posterior clasificación. En función de los hallazgos se decidió el paso siguiente a realizar:

- Análisis por espectroscopia infrarroja de una o varias zonas del cálculo. Si se observan placas de diferente aspecto, se realiza un estudio infrarrojo de cada una de ellas. La técnica usada para este análisis es el de las pastillas de bromuro potásico. En su preparación se parte de 1 mg de muestra y 100 mg de bromuro potásico, se muelen y mezclan en un mortero de ágata. Posteriormente esta mezcla se comprime en un molde a una determinada presión (10-15 Tn) para

producir una pastilla transparente. Esta pastilla se coloca en un portamuestras para la obtención del espectro infrarrojo en el rango de 4000-400 cm^{-1} .

- Microscopia electrónica de barrido con microanálisis por energía dispersiva de rayos X. Este estudio nos permite determinar la microestructura del cálculo e identificar compuestos en cantidades muy minoritarias, que pueden ayudar a establecer una etiología del cálculo.

La metodología para este estudio consiste en colocar el cálculo seccionado sobre una platina a la que se fija con pintura de plata. Seguidamente se recubre durante dos minutos con una capa de oro de espesor final 300 Å en una polvorización catódica (sputtering) con una corriente de Argón con un voltaje de 1'4 kV y 16-18 mA de intensidad. Esta platina se coloca en el portamuestras del microscópico, se lleva la cámara del portamuestras al vacío, se eleva el voltaje a 15 kV y se ajusta el filamento. La observación de la sección del cálculo se efectúa entre 30 y 20000 aumentos, lo que permite identificar las fases cristalinas presentes en función de su hábito cristalino, así como evaluar el tamaño de los cristales y su estado de agregación. Por otra parte, es posible detectar la presencia de materia orgánica. Es importante recalcar que la experiencia del personal especializado en este tipo de análisis es fundamental para obtener el mayor número posible de datos etiológicos a partir del estudio del cálculo.

Análisis de orina de 24 horas.

Se recogieron los análisis de orina de 24 horas disponibles en la historia clínica de los pacientes. La orina se recoge en los primeros meses tras la expulsión o tratamiento del cálculo.

La orina de 24 horas se recogió en un recipiente estéril con timol para preservar la muestra e inmediatamente ser refrigerada. Después de su recogida se valora el volumen total de la muestra y se conserva a -20°C. La recogida de orina de las dos primeras horas se realizó fundamentalmente para saber el pH urinario con pH-metro con electrodo de vidrio (Crison), para evitar los cambios de pH debido al proceso de precipitación (sales de calcio) que pueden ocurrir durante las primeras 24 horas de almacenamiento.

El calcio, el magnesio y fósforo se determinan mediante espectroscopia de emisión atómica en espectrofotómetro. El ácido úrico y la creatinina se midieron con el análisis modular Roche con reactivos 11875426216 y 11875663216, respectivamente. El citrato y el oxalato se midieron mediante el test enzimático R-Biopharm con los kits 10139076035 y 10755699035, respectivamente.

Análisis estadístico

Realizamos un contraste de hipótesis en las variables cualitativas (sexo, selección mediante pH o tira reactiva, lateralidad, recurrencia y composición del cálculo) entre los grupos con diagnóstico positivo y negativo de ATRD, mediante el test de Chi-Cuadrado de Pearson. Cuando no se han cumplido los criterios de validez para utilizar el test de Chi-Cuadrado se ha utilizado la prueba exacta de Fisher.

Para analizar las variables cuantitativas (edad, valores de orina de 24 horas) comparamos las medias de las variables entre los grupos con diagnóstico positivo y negativo de ATRD, usando el test T de Student, previa aplicación de la prueba de Levene para determinar si es posible asumir homogeneidad de las varianzas. Cuando no se han cumplido las condiciones de validez, se ha utilizado la prueba U de Mann-Withney.

Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0,05$.

Todos los datos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM Statistics versión 21.

Resultados

RESULTADOS.

Se han excluido 15 pacientes por presentar pH urinario < 6 en la pH-metría urinaria previa a la administración de furosemida.

Los pacientes seleccionados fueron 54, 27 hombres y 27 mujeres. La descripción de la muestra se completa en la tabla 4.

Diagnosticamos a 19 pacientes (35'8 %) de ATRD mediante el test de la furosemida. Las diferencias entre los valores de pH urinario entre el grupo con diagnóstico positivo para ATRD y con el grupo negativo para ATRD se muestran en la figura 6.

De los 15 pacientes excluidos, 10 pacientes se habían seleccionado por presentar pH urinario $\geq 5'5$ mediante tira reactiva, y los 5 pacientes restantes por presentar pH urinarios > 6 mediante pHmetría. Dentro de la muestra analizada: 21 pacientes se seleccionaron con pHmetro y 33 pacientes con tira reactiva. De los 19 pacientes con diagnóstico para ATRD, 11 fueron seleccionados mediante pHmetría y 8 mediante tira reactiva. En el grupo con diagnóstico negativo para ATRD, 10 pacientes fueron seleccionados mediante pHmetría y 25 mediante tira reactiva. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas realizando el test de Chi-cuadrado ($p < 0'035$).

De los pacientes diagnosticados de ATRD (15) la media de edad fue 40'37 años, la media de edad de los pacientes no diagnosticados de ATRD fue 49'85 años, se demostró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0'001$).

Del grupo con diagnóstico positivo para ATRD todos los pacientes (19) habían presentado o presentaban litiasis bilaterales. Del grupo de pacientes con diagnóstico negativo para ATRD (34), 17 presentaban litiasis unilateral y 17 se clasificaron como litiasis bilateral. Se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'001$).

En el grupo de pacientes de ATRD el 89'5 % (17 pacientes) presentaron recurrencia de su enfermedad litiásica. En el grupo negativo para ATRD el 40 % (14 pacientes) presentaron recurrencia. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'04$).

En el grupo con diagnóstico de ATRD, 9 pacientes presentaron cálculos mixtos (COD/COM + HAP), 6 cálculos de Brushita y 4 de HAP. Los pacientes del grupo negativo para ATRD, 26 presentaron cálculos mixtos (COD/COM + HAP), 6 de brushita y 4 de HAP. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'135$). Si agrupamos los cálculos renales en mixtos (COD/COM + HAP) y puros (HAP o Brushita), el grupo positivo para ATRD presenta 9 pacientes con cálculos mixtos y 10 pacientes con cálculos puros. El grupo negativo para ATRD muestra 26 pacientes con cálculos mixtos y 10 pacientes con cálculos puros. Con esta agrupación si encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'05$). Al comparar los cálculos de HAP con los de Brushita + Mixtos no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'223$). Del mismo modo, también comparamos los cálculos de Brushita con los cálculos de HAP + Mixtos, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0'192$).

Se dispone del análisis de orina de 24 horas en 21 pacientes, 11 de los cuales pertenecen al grupo de ATRD y 10 al grupo de no-ATRD. Los resultados de cada paciente están detallados individualmente en el siguiente apartado. La comparación de las medias de las concentraciones de los diferentes elementos evaluados en la orina de 24 horas, y las medias de las concentraciones del potasio plasmático (disponible en todos los pacientes) entre los grupos ATR y no-ATRD está detallada en la Tabla 7.

La comparación entre los grupos con diagnóstico positivo para ATRD con no-ATRD se divide en tres tablas:

- Tabla 5: Comparación de variables: edad, sexo, lateralidad, recurrencia, tipo de selección de los pacientes.
- Tabla 6: Comparación de variables: tipo de cálculo urinario.
- Tabla 7: Comparación entre orina de 24 horas.

Ningún efecto adverso se ha notificado tras la administración de furosemida y la realización del test.

Tabla 4. Descripción de la muestra de pacientes de este estudio.

Edad (Media)	46'44 años
Sexo	27 H 27 M
Lateralidad	36(66'7%) Bilateral 18(33%) Unilateral
Recurrencia	
- SI	31
- NO	23
Tipo de cálculo:	
- Mixtos (COD/COM +HAP)	35
- HAP	12
- Brushita	7
Selección de los pacientes:	
- pH-metro	21
- Tira reactiva	33

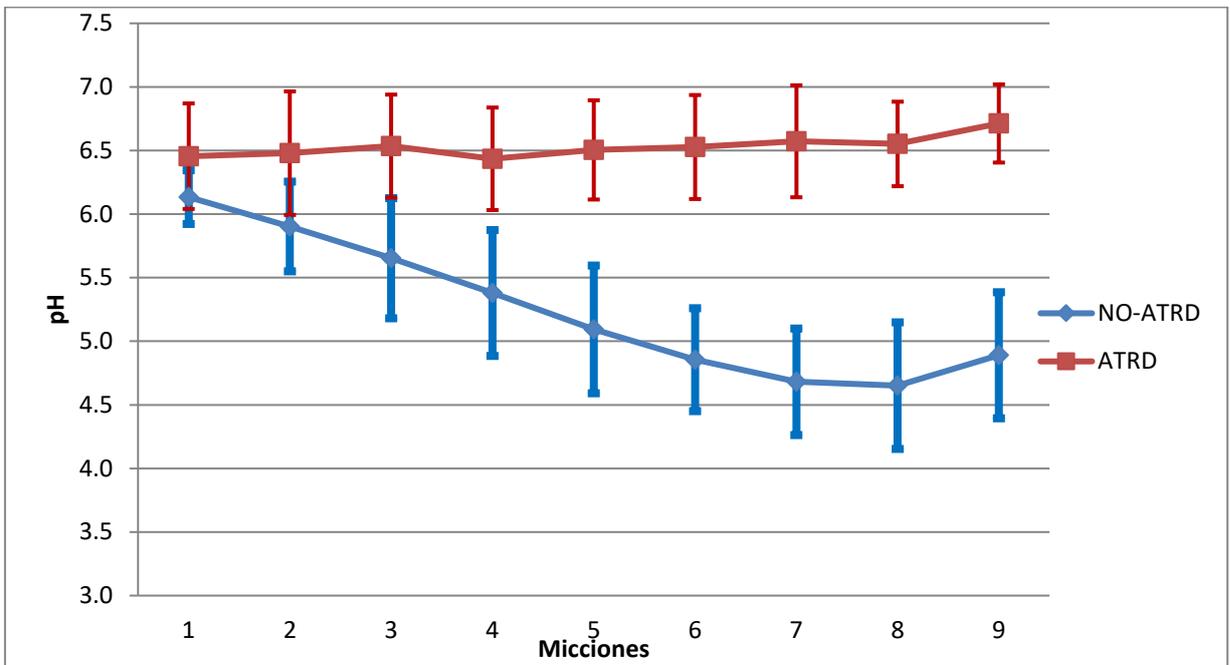


Figura 6. Cambios en el pH urinario durante la realización del test de la furosemida.
Azul: No diagnóstico de ATRD. Rojo: Diagnóstico positivo para ATRD. Todas las micciones se han realizado durante la realización del test (3Hrs)

Tabla 5. Comparación del grupo con diagnóstico positivo para ATRD con el grupo con diagnóstico negativo para la ATRD. Se comparan las variables: edad, sexo, lateralidad, recurrencia y tipo de selección de los pacientes.

	ATRD +	ATRD -	P Value
Pacientes (n)	19 (35'2 %)	35 (64'8 %)	
Edad	40'37	49'85	p<0'001
Sexo			
- Hombre	10	17	p<0'77
- Mujer	9	18	
Lateralidad			
- Unilateral	0	17	p<0'001
- Bilateral	19	18	
Recurrencia			
- SI	17	14	p<0'04
- NO	2	21	
Selección			
- pH-Metría	11	10	p<0'03
- Tira reactiva	8	25	

Tabla 6. Comparación del grupo con diagnóstico positivo para ATRD con el grupo con diagnóstico negativo para la ATRD. Se comparan las variables: tipo de cálculo urinaria y sus diferentes agrupaciones.

	ATRD +	ATRD -	P Value
Pacientes (n)	19 (35'2 %)	35 (64'8 %)	
Tipo de cálculo			
- Mixtos (COD/COM + HAP)	9	26	p<0'13
- HAP	6	6	
- Brushita	4	3	
Tipo de cálculo (Agrupados)			
- Mixtos (COD/COM + HAP)	9	25	p<0'04
- Puros (HAP o Brushita)	10	10	
Tipo de cálculo (Agrupados)			
- HAP	6	6	p<0'22
- Mixtos (COD/COM + HAP) o Brushita	13	29	
Tipo de cálculo (Agrupados)			
- Brushita	4	3	p<0'19
- Mixtos (COD/COM + HAP) + HAP	15	32	

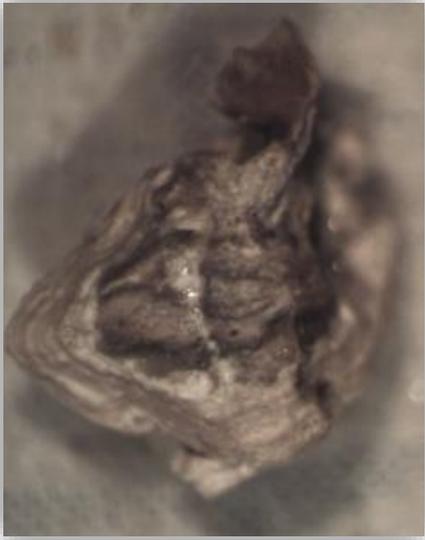
Tabla 7. Comparación de las medias de las concentraciones de los elementos analizados en la orina de 24 horas entre los grupos ATRD y no-ATRD.

	ATRD +	ATRD -	P Value
Fosfato (mg/dl)	58,27	53,44	p<0'62
Calcio (mg/dl)	18,5	13,55	p<0'05
Oxalato (mg/L)	16,3	16,04	p<0'93
Citrato (mg/L)	161,09	343,20	p<0'001
Urato (mg/dl)	32,4	38,15	p<0'36
Magnesio (mg/dl)	5,54	6,58	p<0'51
Volumen (ml)	2217	1585	p<0'06
Potasio plasmático (mEq/L)	3,9	4,5	p<0'001

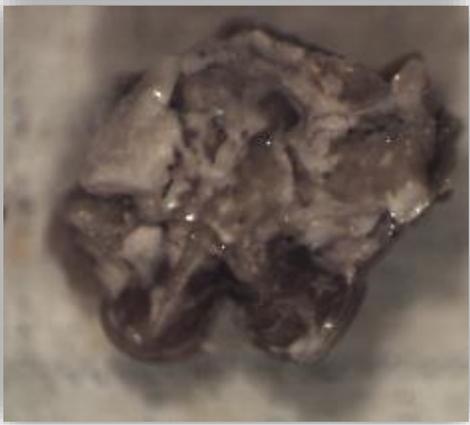
i

Pacientes

Paciente 1



Cálculo mixto (COD+HAP).



Cálculo mixto (COD+HAP).

- Mujer de 44 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Histórico de cálculos:
 - o 2004: Mixto (COD + HAP)

- 2004: Mixto (COD + HAP)
- 2007: Mixto (COD + HAP)
- 2008: Mixto (COD + HAP)
- 2008: Mixto (COD + HAP)
- 2009: HAP
- 2010: Mixto (COD + HAP)
- 2010: Mixto (COD + HAP)
- 2011: HAP
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6'12
 - Micción 2: pH 6'3
 - Micción 3: pH 6'39
 - Micción 4: pH 6'49
 - Micción 5: pH 6'03

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 3,9 mEq/L.

Paciente 2

- Mujer de 59 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4II).
- Histórico de cálculos:
 - 1986: COM Papilar.
 - 1986: HAP.
 - 1990: COM Papilar.
 - 1991: Mixto (COD + HAP)
 - 1993: COM Papilar.
 - 1997: Mixto (COD + HAP)
 - 2001: Mixto (COD + HAP)
 - 2012: Mixto (COD + HAP)
 - 2013: Mixto (COD + HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6'32
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6'47
 - Micción 2: pH 7'4
 - Micción 3: pH 7'33
 - Micción 4: pH 6,65
 - Micción 5: pH 6,63
 - Micción 6: pH 6,41
 - Micción 7: pH 6,12
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2500
 - Fosfato (mg/dl): 12
 - Fosfato (mg/24hrs): 288

- Calcio (mg/dl): 5,5
 - Calcio (mg/24 hrs): 138
 - Magnesio (mg/dl): 3,1
 - Magnesio (mg/24hrs): 77
 - Oxalato (mg/L): 16,88
 - Oxalato (mg/24hrs): 42,2
 - Citrato (mg/L): 84
 - Citrato (mg/24 hrs): 210
 - Urato (mg/dl): 14,3
 - Urato (mg/24 hrs): 258
 - Creatinina (mg/dl): 34
- Valor potasio plasmático: 4,3 mEq/L.

Paciente 3.

- Mujer de 45 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Histórico de cálculos:
 - 1989: Mixto (COD + HAP)
 - 1990: Mixto (COD + HAP)
 - 1992: Mixto (COD + HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6'02
 - Micción 2: pH 6'64
 - Micción 3: pH 6'22
 - Micción 4: pH 6,1
 - Micción 5: pH 5'77
 - Micción 6: pH 5'41

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,4 mEq/L.

Paciente 4.



Cálculo HAP.



Cálculo mixto (COD+HAP) .

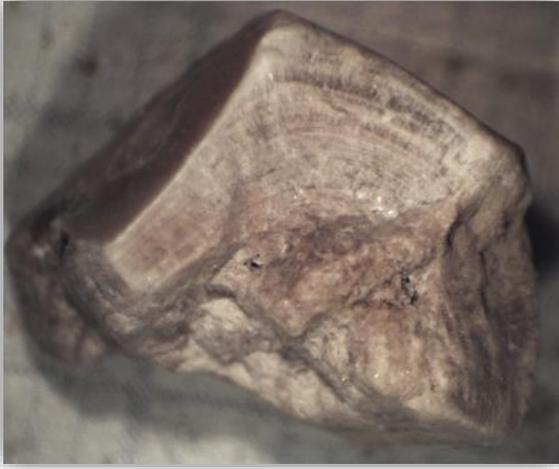


Cálculo de Brushita.

- Mujer de 58 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a)
- Histórico de cálculos:
 - o 2003: Mixto COD + HAP.
 - o 2015: Brushita.
 - o 2015: HAP.
 - o 2018: HAP.
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 6'7
 - o Micción 2: pH 5'87
 - o Micción 3: pH 4'8
 - o Micción 4: pH 4'68
 - o Micción 5: pH 4'44

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 5.



Cálculo de Brushita.



Cálculo Mixto (COD + HAP).

- Varón de 48 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Histórico de cálculos:
 - o 2002: Mixto (COD + HAP)
 - o 2009: Brushita.
 - o 2013: Brushita.

- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,11
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,3
 - Micción 2: pH 5,94
 - Micción 3: pH 5,24
 - Micción 4: pH 4,81

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 700 ml
 - Oxalato (mg/L): 7,4
 - Oxalato (mg/24hrs): 10,6
 - Citrato (mg/L): 373
 - Citrato (mg/24 hrs): 410
 - Urato (mg/dl): 56,6
 - Urato (mg/24 hrs): 753
 - Creatinina (mg/dl): 116

- Valor potasio plasmático: 4,4 mEq/L.

Paciente 6.



Cálculo Mixto (COD + HAP).



Cálculo HAP.

- Varón de 68 años.
- Tipo de cálculo: Mixta.
- Histórico de cálculos:
 - 1992: Mixto (COD + HAP)
 - 1994: HAP
 - 1995: HAP
 - 1997: HAP
 - 1998: Mixto (COD + HAP)

- 2001: Mixto (COD + HAP)
 - 2005: Mixto (COD + HAP)
 - 2010: Mixto (COD + HAP)
 - 2011: Mixto (COD + HAP)
- Bilateralidad: SI.
 - Recurrencia: SI.
 - Selección del paciente: pH-Metro.
 - pH basal: 6,05
 - Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,98
 - Micción 2: pH 6,6
 - Micción 3: pH 6,52
 - Micción 4: pH 6,58
 - Micción 5: pH 6,49
 - Micción 6: pH 6,42
 - Micción 7: pH 6,37
 - Micción 8: pH 6,28
 - Micción 9: pH 6,26
 - Micción 10: pH 6'21
 - Micción 11: pH 6,11
 - Micción 12: pH 5,98
 - Micción 13: pH 6,02
- Diagnóstico de ATRD: SI.
 - Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1300
 - Fosfato (mg/dl): 90
 - Fosfato (mg/24hrs): 1160
 - Calcio (mg/dl): 18,8
 - Calcio (mg/24 hrs): 244
 - Magnesio (mg/dl): 3
 - Magnesio (mg/24hrs): 38
 - Oxalato (mg/L): 26

- Oxalato (mg/24hrs): 34
 - Citrato (mg/L): 315
 - Citrato (mg/24 hrs): 410
 - Urato (mg/dl): 56,6
 - Urato (mg/24 hrs): 735
 - Creatinina (mg/dl): 116
- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 7.

- Varón de 63 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Histórico de cálculos:
 - 1988: Mixta (COD+ HAP)
 - 1989: Mixta (COD+ HAP)
 - 1991: Mixta (COD+ HAP)
 - 1992: Mixta (COD+ HAP)
 - 1994: Mixta (COD+ HAP)
 - 1995: Mixta (COD+ HAP)
 - 1997: Mixta (COD+ HAP)
 - 1997: Mixta (COD+ HAP)
 - 2000: Mixta (COD+ HAP)
 - 2001: Brushita.
 - 2001: HAP.
 - 2005: Mixta (COD+ HAP)
 - 2014: Mixta (COD+ HAP)

- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 5,5.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,01
 - Micción 2: pH 6,24
 - Micción 3: pH 6,09
 - Micción 4: pH 6,15
 - Micción 5: pH 5,71
 - Micción 6: pH 5,39
 - Micción 7: pH 5,13

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 5 mEq/L.

Paciente 8.

- Varón de 64 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,92
 - Micción 2: pH 5,25
 - Micción 3: pH 4,69
 - Micción 4: pH 4,47
 - Micción 5: pH 4,41
 - Micción 6: pH 4,56

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,7 mEq/L.

Paciente 9.

- Mujer de 58 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Histórico de cálculos:
 - 2008: Mixta (COD+ HAP)
 - 2009: Mixta (COD+ HAP)
 - 2015: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,1
 - Micción 2: pH 6,12
 - Micción 3: pH 5,08

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,8 mEq/L.

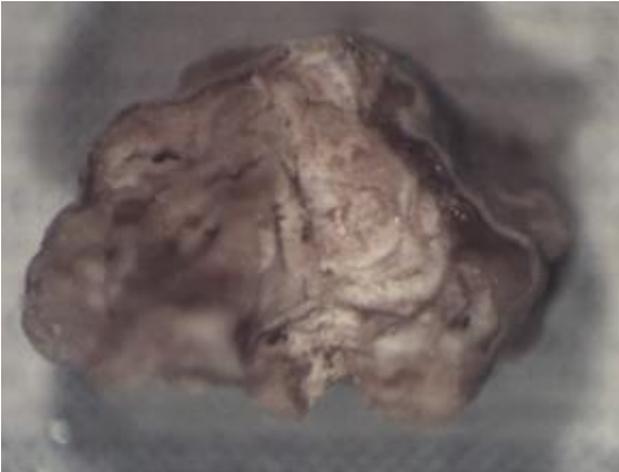
Paciente 10.

- Varón de 41 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,31
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 6,20
 - o Micción 2: pH 5,05
 - o Micción 3: pH 4,97
 - o Micción 4: pH 4,55
 - o Micción 5: pH 4,35
 - o Micción 6: pH 4,12

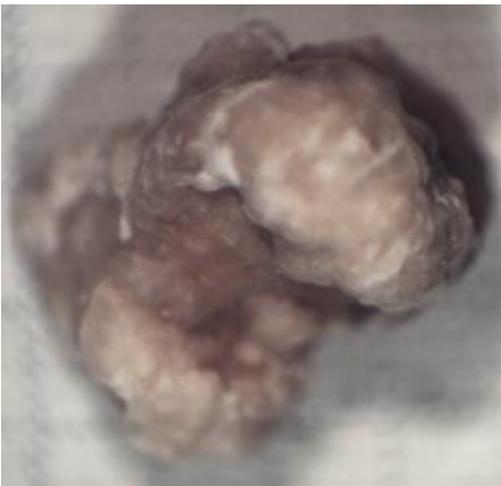
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - o Volumen (ml): 2250
 - o Fosfato (mg/dl): 40
 - o Fosfato (mg/24hrs): 891
 - o Calcio (mg/dl): 15,3
 - o Calcio (mg/24 hrs): 344
 - o Magnesio (mg/dl): 7,7
 - o Magnesio (mg/24hrs): 173
 - o Oxalato (mg/L): 7,5
 - o Oxalato (mg/24hrs): 16,9
 - o Citrato (mg/L): 439
 - o Citrato (mg/24 hrs): 988
 - o Urato (mg/dl): 21,7
 - o Urato (mg/24 hrs): 488
 - o Creatinina (mg/dl): 66

- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 11.



Cálculo HAP.

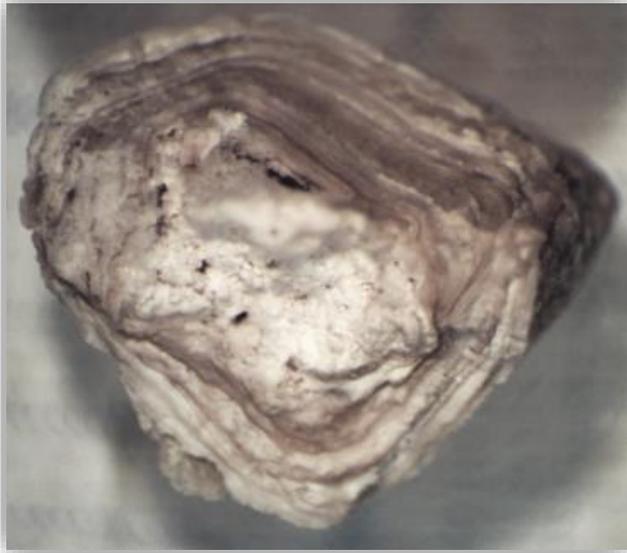


Cálculo HAP.

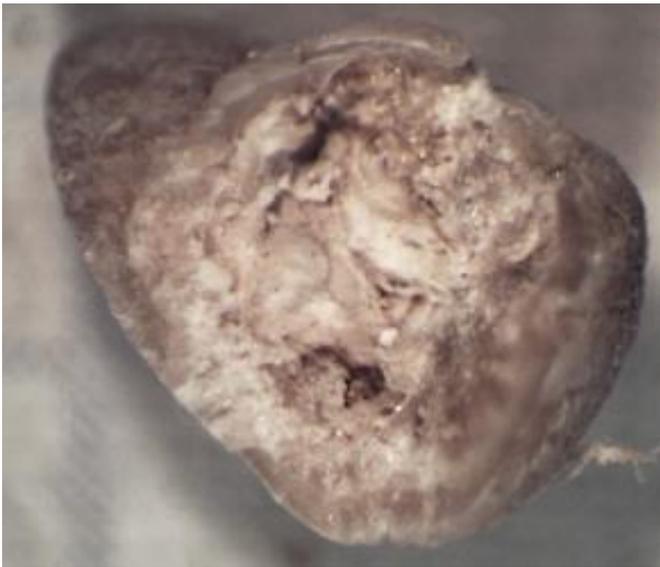
- Mujer de 39 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Histórico de cálculos:
 - 1998: Brushita.
 - 1998: HAP
 - 1999: HAP
 - 2000: Mixta (COD+ HAP)
 - 2000: Brushita
 - 2002: HAP

- 2004: Mixta (COD+ HAP)
 - 2004: HAP
 - 2006: Mixta (COD+ HAP)
 - 2010: HAP
 - 2011: HAP
 - 2012: HAP
 - 2013: HAP
 - 2014: HAP
 - 2016: HAP
-
- Bilateralidad: SI.
 - Recurrencia: SI.
 - Selección del paciente: pH-Metro.
 - pH basal: 6,82
 - Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 7,29
 - Micción 2: pH 7,22
 - Micción 3: pH 7,01
 - Micción 4: pH 6,88
 - Micción 5: pH 6,89
 - Micción 6: pH 6,85
 - Micción 7: pH 6,88
 - Micción 8: pH 6,87
-
- Diagnóstico de ATRD: SI.
 - Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2500
 - Oxalato (mg/L): 21,52
 - Oxalato (mg/24hrs): 53,8
 - Citrato (mg/L): 30
 - Citrato (mg/24 hrs): 75
-
- Valor potasio plasmático: 3,8 mEq/L

Paciente 12.



Cálculo HAP.



Cálculo Brushita.

- Varón de 51 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Histórico de cálculos:
 - o 2009: Brushita
 - o 2010: Brushita
 - o 2012: Brushita

- 2014: Brushita
- 2014: HAP
- 2014: Brushita
- 2017: HAP
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,13
 - Micción 2: pH 6,41
 - Micción 3: pH 6,46
 - Micción 4: pH 5,71
 - Micción 5: pH 5,54
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 5,2 mEq/L

Paciente 13.

- Mujer de 45 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4II).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,28
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,03
 - Micción 2: pH 5,74
 - Micción 3: pH 5,51
 - Micción 4: pH 5,61
 - Micción 5: pH 4,96
 - Micción 6: pH 4,46

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2000
 - Fosfato (mg/dl): 61
 - Fosfato (mg/24hrs): 1228
 - Calcio (mg/dl): 15,7
 - Calcio (mg/24 hrs): 314
 - Magnesio (mg/dl): 7,1
 - Magnesio (mg/24hrs): 141
 - Oxalato (mg/L): 15,5
 - Oxalato (mg/24hrs): 31,1
 - Citrato (mg/L): 179
 - Citrato (mg/24 hrs): 358
 - Urato (mg/dl): 41,3
 - Urato (mg/24 hrs): 826
 - Creatinina (mg/dl): 70

- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L

Paciente 14.

- Varón de 38 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,17
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - - Micción 1: pH 6,25
 - Micción 2: pH 5,79
 - Micción 3: pH 6,44
 - Micción 4: pH 6,06
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2000
 - Fosfato (mg/dl): 42
 - Fosfato (mg/24hrs): 830
 - Calcio (mg/dl): 17,5
 - Calcio (mg/24 hrs): 350
 - Magnesio (mg/dl): 4,5
 - Magnesio (mg/24hrs): 90
 - Oxalato (mg/L): 24
 - Oxalato (mg/24hrs): 48
 - Citrato (mg/L): 241
 - Citrato (mg/24 hrs): 482
 - Urato (mg/dl): 34,6
 - Urato (mg/24 hrs): 692
 - Creatinina (mg/dl): 85
- Valor potasio plasmático: 3,8 mEq/L.

Paciente 15.

- Varón de 35 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,08
 - Micción 2: pH 6,02
 - Micción 3: pH 5,8
 - Micción 4: pH 6,5
 - Micción 5: pH 6,3

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,1mEq/L.

Paciente 16.

- Mujer de 59 años.
- Tipo de cálculo: HAP (4/4II).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,8
 - Micción 2: pH 5,3
 - Micción 3: pH 5,12
 - Micción 4: pH 4,84

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4 mEq/L.

Paciente 17.



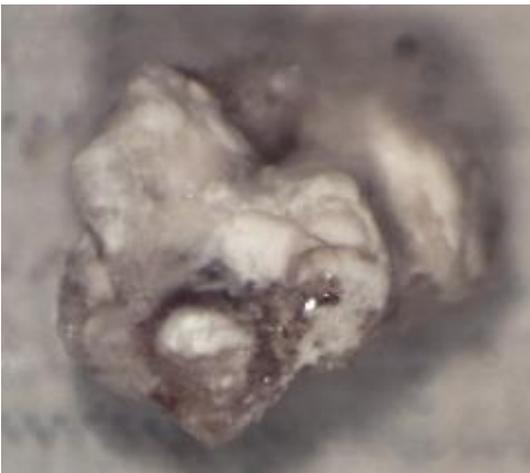
Cálculo Brushita.

- Varón de 42 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,8
 - Micción 2: pH 6,92
 - Micción 3: pH 6,32
 - Micción 4: pH 7,1
 - Micción 5: pH 6,43
 - Micción 6: pH 6,12
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 3,6 mEq/L.

Paciente 18.



Cálculo mixto (COD+HAP).



Cálculo mixto (COD+HAP).

- Mujer de 31 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Histórico de cálculos:
 - o 2000: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2002: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2009: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.

- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,93
 - Micción 2: pH 6,02
 - Micción 3: pH 6,27
 - Micción 4: pH 6,31
 - Micción 5: pH 6,09
 - Micción 6: pH 5,87
 - Micción 7: pH 5,96

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4 mEq/L.

Paciente 19.

- Mujer de 57 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,21
 - Micción 2: pH 5,81
 - Micción 3: pH 5,43
 - Micción 4: pH 4,62
 - Micción 5: pH 4,41

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 20.

- Varón de 48 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 7
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 7,12
 - Micción 2: pH 7,23
 - Micción 3: pH 6,95
 - Micción 4: pH 6,73
 - Micción 5: pH 6,91
 - Micción 6: pH 7,14
 - Micción 7: pH 6,63
 - Micción 8: pH 6,87
 - Micción 9: pH 6,78
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 3,5 mEq/L.

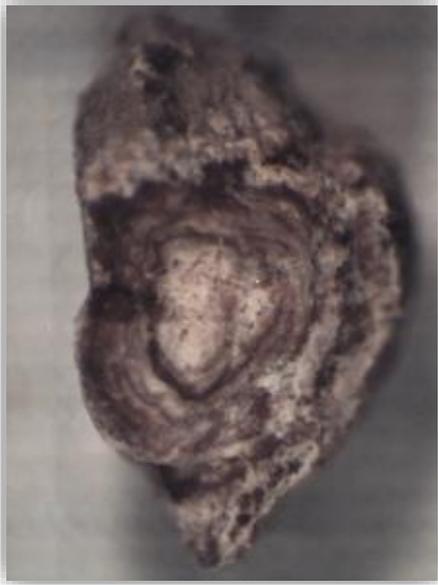
Paciente 21.

- Varón de 47 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,21
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,31
 - Micción 2: pH 5,82
 - Micción 3: pH 5,56
 - Micción 4: pH 4,91
 - Micción 5: pH 4,63
 - Micción 6: pH 4,45

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2000
 - Fosfato (mg/dl): 42
 - Fosfato (mg/24hrs): 840
 - Calcio (mg/dl): 13,3
 - Calcio (mg/24 hrs): 266
 - Magnesio (mg/dl): 3,2
 - Magnesio (mg/24hrs): 64
 - Oxalato (mg/L): 9
 - Oxalato (mg/24hrs): 118
 - Citrato (mg/L): 290
 - Citrato (mg/24 hrs): 580
 - Urato (mg/dl): 27,1
 - Urato (mg/24 hrs): 542
 - Creatinina (mg/dl): 59

- Valor potasio plasmático: 4,5 mEq/L.

Paciente 22.



Cálculo mixto (COD + HAP).



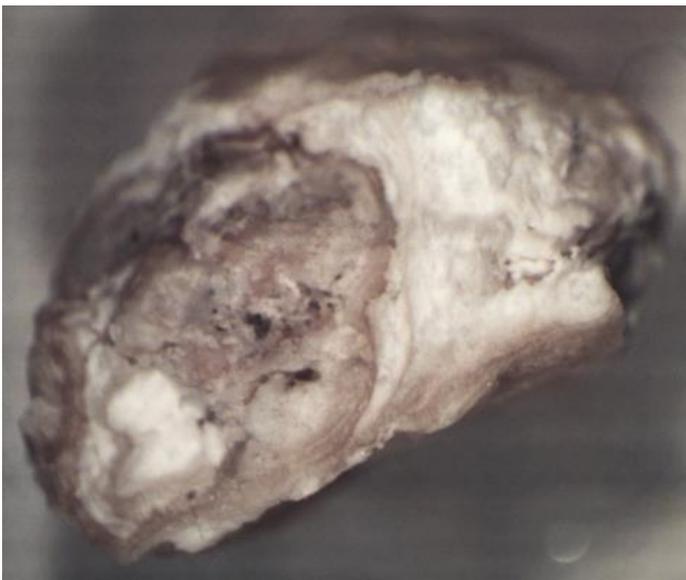
Cálculo Brushita.

- Mujer de 60 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Historial de cálculos:
 - o 2002: Brushita
 - o 2010: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2016: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: SI.

- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,92
 - Micción 2: pH 5,93
 - Micción 3: pH 6,17
 - Micción 4: pH 6,16
 - Micción 5: pH 5,90
 - Micción 6: pH 5,30
 - Micción 7: pH 5,13
 - Micción 8: pH 5,18
 - Micción 9: pH 4,86

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L

Paciente 23.



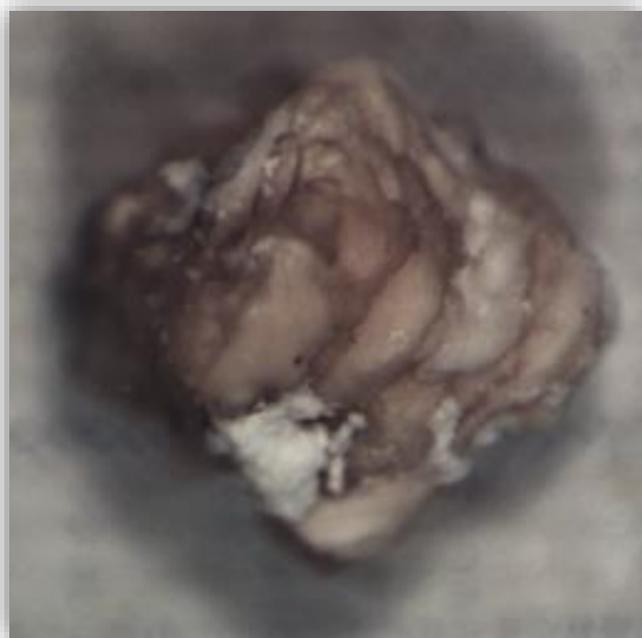
Cálculo Mixto (COD + HAP).

- Varón de 40 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,87
 - Micción 2: pH 5,81
 - Micción 3: pH 5,67
 - Micción 4: pH 5,34
 - Micción 5: pH 4,78
 - Micción 6: pH 4,61
 - Micción 7: pH 4,64
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,5 mEq/L.

Paciente 24.



Cálculo de HAP.

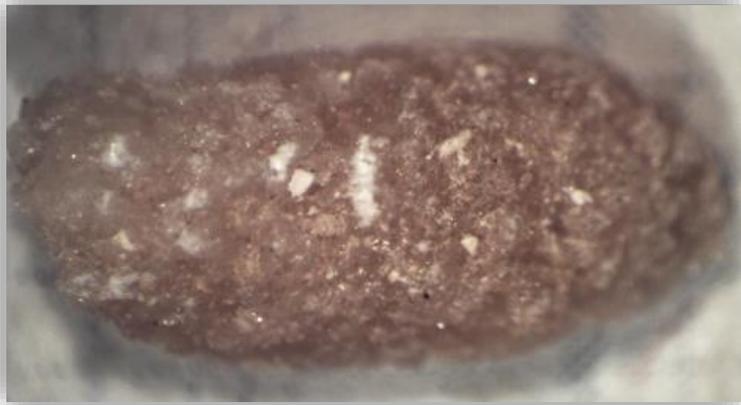


Cálculo de HAP.

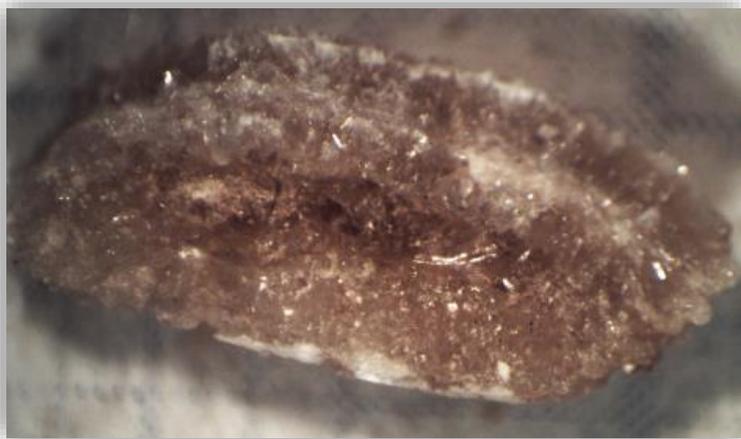
- Mujer de 50 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 5,94
 - o Micción 2: pH 5,91
 - o Micción 3: pH 5,54
 - o Micción 4: pH 5,38
 - o Micción 5: pH 5,12
 - o Micción 6: pH 4,74

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,4 mEq/L.

Paciente 25.



Cálculo de Brushita.



Cálculo de Brushita.

- Mujer de 31 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Historial de cálculos:
 - o 2001: Brushita.
 - o 2003: Brushita.
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva

- pH basal: 7
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,23
 - Micción 2: pH 6,13
 - Micción 3: pH 6,32
 - Micción 4: pH 6,07
 - Micción 5: pH 6,15
 - Micción 6: pH 6,11

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,3 mEq/L.

Paciente 26.

- Mujer de 63 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,97
 - Micción 2: pH 5,83
 - Micción 3: pH 5,32
 - Micción 4: pH 5,21
 - Micción 5: pH 4,87

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 5,2 mEq/L.

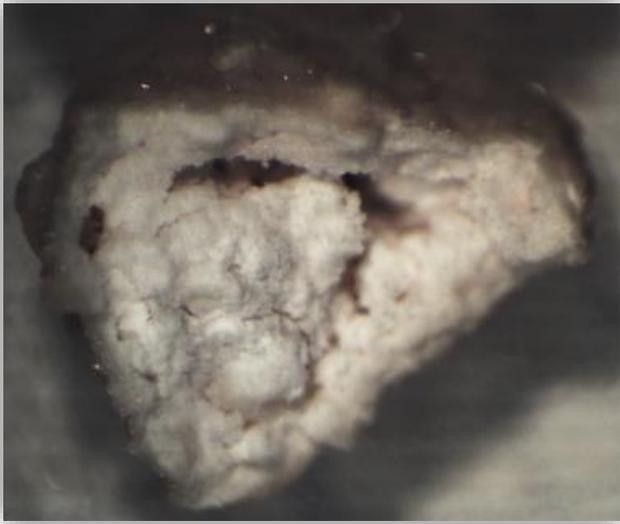
Paciente 27.

- Mujer de 49 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4I).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,11
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,04
 - Micción 2: pH 5,76
 - Micción 3: pH 5,55
 - Micción 4: pH 5,12
 - Micción 5: pH 4,97
 - Micción 6: pH 4,69

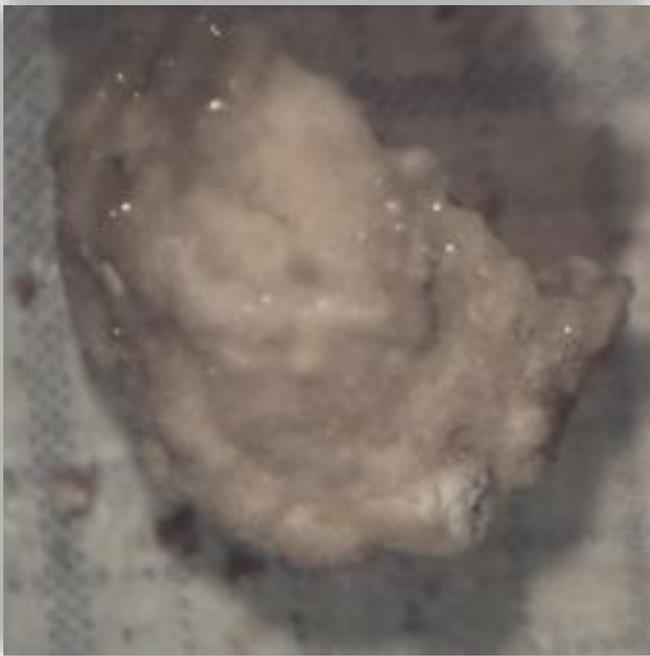
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1700
 - Fosfato (mg/dl): 45
 - Fosfato (mg/24hrs): 765
 - Calcio (mg/dl): 12,1
 - Calcio (mg/24 hrs): 206
 - Magnesio (mg/dl): 3,5
 - Magnesio (mg/24hrs): 60
 - Oxalato (mg/L): 13
 - Oxalato (mg/24hrs): 22
 - Citrato (mg/L): 272
 - Citrato (mg/24 hrs): 462
 - Urato (mg/dl): 36,1
 - Urato (mg/24 hrs): 614
 - Creatinina (mg/dl): 61

- Valor potasio plasmático: 4,7 mEq/L.

Paciente 28.



Cálculo HAP.



Cálculo HAP.

- Varón de 54 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b).
- Bilateralidad: SI.

- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,06
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,85
 - Micción 2: pH 5,66
 - Micción 3: pH 5,34
 - Micción 4: pH 5,09
 - Micción 5: pH 4,65
 - Micción 6: pH 4,47
 - Micción 7: pH 4,21
 - Micción 8: pH 4,11

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1300
 - Fosfato (mg/dl): 79
 - Fosfato (mg/24hrs): 1027
 - Calcio (mg/dl): 18'2
 - Calcio (mg/24 hrs): 237
 - Magnesio (mg/dl): 5,4
 - Magnesio (mg/24hrs): 70
 - Oxalato (mg/L): 30
 - Oxalato (mg/24hrs): 39
 - Citrato (mg/L): 460
 - Citrato (mg/24 hrs): 598
 - Urato (mg/dl): 47,5
 - Urato (mg/24 hrs): 618
 - Creatinina (mg/dl): 80

- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L.

Paciente 29.

- Varón de 58 años.
- Tipo de cálculo: HAP (4/4I).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,23
 - Micción 2: pH 6,05
 - Micción 3: pH 6,01
 - Micción 4: pH 5,57
 - Micción 5: pH 5,23
 - Micción 6: pH 4,93
 - Micción 7: pH 4,51
 - Micción 8: pH 4,32

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 30.

- Varón de 52 años.
- Tipo de cálculo: Mixto (4/4II).
- Histórico de cálculos:
 - 2003: Mixta (COD+ HAP)
 - 2007: Mixta (COD+ HAP)
 - 2010: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,38
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,53
 - Micción 2: pH 6,67
 - Micción 3: pH 6,90
 - Micción 4: pH 6,34
 - Micción 5: pH 6,72
 - Micción 6: pH 7,02
 - Micción 7: pH 6,94

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 3160
 - Fosfato (mg/dl): 29
 - Fosfato (mg/24hrs): 916
 - Calcio (mg/dl): 14,9
 - Calcio (mg/24 hrs): 471
 - Magnesio (mg/dl): 3,5
 - Magnesio (mg/24hrs): 111
 - Oxalato (mg/L): 11
 - Oxalato (mg/24hrs): 35
 - Citrato (mg/L): 80
 - Citrato (mg/24 hrs): 253

- Urato (mg/dl): 16,56
 - Urato (mg/24 hrs): 525
 - Creatinina (mg/dl): 48
- Valor potasio plasmático: 3,7 mEq/L.

Paciente 31.

- Varón de 41 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,24
 - Micción 2: pH 6,02
 - Micción 3: pH 5,83
 - Micción 4: pH 5,54
 - Micción 5: pH 5,32

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,7 mEq/L.

Paciente 32.

- Mujer de 29 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Historial de cálculos:
 - 2013: Mixta (COD+ HAP)
 - 2014: Brushita
 - 2016: Brushita
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,65
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,89
 - Micción 2: pH 6,92
 - Micción 3: pH 6,77
 - Micción 4: pH 7,32
 - Micción 5: pH 7,12
 - Micción 6: pH 6,86
 - Micción 7: pH 7,04

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1800
 - Fosfato (mg/dl): 55
 - Fosfato (mg/24hrs): 990
 - Calcio (mg/dl): 23,4
 - Calcio (mg/24 hrs): 421
 - Magnesio (mg/dl): 6,5
 - Magnesio (mg/24hrs): 117
 - Oxalato (mg/L): 18
 - Oxalato (mg/24hrs): 32
 - Citrato (mg/L): 150
 - Citrato (mg/24 hrs): 270

- Urato (mg/dl): 30,3
 - Urato (mg/24 hrs): 545
 - Creatinina (mg/dl): 91
- Valor potasio plasmático: 4,2 mEq/L.

Paciente 33.

- Mujer de 41 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Histórico de cálculos:
 - 2011: Mixta (COD+ HAP)
 - 2018: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,59
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,45
 - Micción 2: pH 6,23
 - Micción 3: pH 6,09
 - Micción 4: pH 5,78
 - Micción 5: pH 5,34
 - Micción 6: pH 4,46
 - Micción 7: pH 4,42
 - Micción 8: pH 4,12

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2400
 - Fosfato (mg/dl): 46
 - Fosfato (mg/24hrs): 1104
 - Calcio (mg/dl): 16,5
 - Calcio (mg/24 hrs): 396
 - Magnesio (mg/dl): 5,1
 - Magnesio (mg/24hrs): 122
 - Oxalato (mg/L): 22
 - Oxalato (mg/24hrs): 53
 - Citrato (mg/L): 340
 - Citrato (mg/24 hrs): 816

- Urato (mg/dl): 32
 - Urato (mg/24 hrs): 768
 - Creatinina (mg/dl): 79
- Valor potasio plasmático: 4,8 mEq/L.

Paciente 34.

- Varón de 59 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6,5.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,84
 - Micción 2: pH 5,76
 - Micción 3: pH 5,34
 - Micción 4: pH 4,96
 - Micción 5: pH 4,47
 - Micción 6: pH 4,13

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,6 mEq/L.

Paciente 35.

- Mujer de 46 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,23
 - Micción 2: pH 6,02
 - Micción 3: pH 5,98
 - Micción 4: pH 5,73
 - Micción 5: pH 6,02
 - Micción 6: pH 5,56
 - Micción 7: pH 4,97
 - Micción 8: pH 4,67

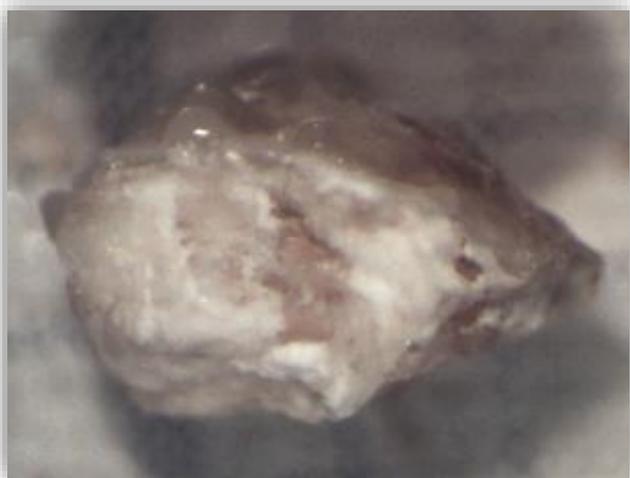
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 5,1 mEq/L.

Paciente 36.

- Varón de 35 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 7.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,54
 - Micción 2: pH 6,45
 - Micción 3: pH 6,78
 - Micción 4: pH 6,12
 - Micción 5: pH 6,98
 - Micción 6: pH 7,04
 - Micción 7: pH 7,25
 - Micción 8: pH 6,89

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L.

Paciente 37.



Cálculo HAP.

- Varón de 39 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b).
- Histórico de cálculos:
 - 2002: HAP
 - 2003: HAP
 - 2003: HAP
 - 2003: HAP
 - 2004: HAP
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 7.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,34
 - Micción 2: pH 6,21
 - Micción 3: pH 6,07
 - Micción 4: pH 6,73
 - Micción 5: pH 6,34
 - Micción 6: pH 6,91
 - Micción 7: pH 7,08
 - Micción 8: pH 6,57

- Micción 9: pH 6,91

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 3,4 mEq/L.

Paciente 38.

- Mujer de 46 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 6.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,52
 - Micción 2: pH 6,21
 - Micción 3: pH 6,22
 - Micción 4: pH 5,93
 - Micción 5: pH 5,53
 - Micción 6: pH 5,01
 - Micción 7: pH 4,76
 - Micción 8: pH 4,34
 - Micción 9: pH 4,45
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 5,0 mEq/L.

Paciente 39.

- Varón de 30 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: Tira reactiva
- pH basal: 5,5.
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 5,98
 - Micción 2: pH 5,67
 - Micción 3: pH 5,43
 - Micción 4: pH 5,04
 - Micción 5: pH 4,82
 - Micción 6: pH 4,73
 - Micción 7: pH 4,56

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas: No disponible.
- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L.

Paciente 40.



Cálculo de Brushita.



Cálculo de Brushita.

- Varón de 56 años.
- Tipo de cálculo: Brushita (7/7).
- Histórico de cálculos:
 - 1992: Brushita
 - 1992: Brushita
 - 1993: Brushita
 - 1994: Brushita
 - 1995: Brushita
 - 1995: Brushita
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,19
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,23
 - Micción 2: pH 6,12
 - Micción 3: pH 6,34
 - Micción 4: pH 6,05
 - Micción 5: pH 6,21
 - Micción 6: pH 6,11
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1430
 - Fosfato (mg/dl): 75
 - Fosfato (mg/24hrs): 1073
 - Calcio (mg/dl): 27,7
 - Calcio (mg/24 hrs): 396
 - Magnesio (mg/dl): 12,6
 - Magnesio (mg/24hrs): 180
 - Oxalato (mg/L): 14
 - Oxalato (mg/24hrs): 20
 - Citrato (mg/L): 246
 - Citrato (mg/24 hrs): 352

- Urato (mg/dl): 39,4
 - Urato (mg/24 hrs): 563
 - Creatinina (mg/dl): 149
- Valor potasio plasmático: 3,9 mEq/L.

Paciente 41

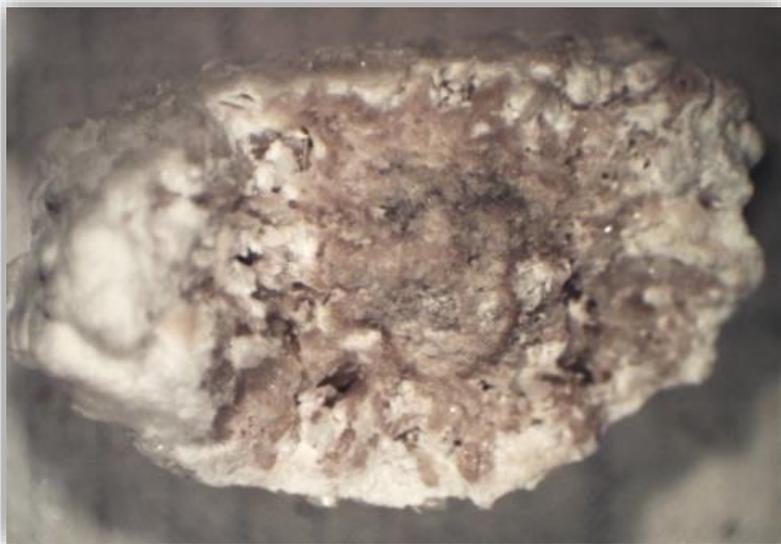
- Mujer de 34 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 5,98
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,02
 - Micción 2: pH 5,8
 - Micción 3: pH 5,79
 - Micción 4: pH 5,73
 - Micción 5: pH 5,24
 - Micción 6: pH 4,91
 - Micción 7: pH 4,66

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1100
 - Fosfato (mg/dl): 59
 - Fosfato (mg/24hrs): 649
 - Calcio (mg/dl): 14
 - Calcio (mg/24 hrs): 154
 - Magnesio (mg/dl): 5,9
 - Magnesio (mg/24hrs): 65
 - Oxalato (mg/L): 24,03
 - Oxalato (mg/24hrs): 26,4
 - Citrato (mg/L): 220
 - Citrato (mg/24 hrs): 242
 - Urato (mg/dl): 48,3
 - Urato (mg/24 hrs): 531
 - Creatinina (mg/dl): 113
- Valor potasio plasmático: 3,8 mEq/L.

Paciente 42.

- Varón de 46 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 7
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,49
 - Micción 2: pH 6,43
 - Micción 3: pH 6,02
 - Micción 4: pH 5,96
 - Micción 5: pH 5,88
 - Micción 6: pH 5,68
 - Micción 7: pH 5,79
 - Micción 8: pH 5,71
 - Micción 9: pH 5,59
 - Micción 10: pH 5,61
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,6 mEq/L.

Paciente 43.



Cálculo Mixto (COD + HAP).

- Varón de 46 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Bilateralidad: NO.
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,03
 - Micción 2: pH 5,77
 - Micción 3: pH 5,73
 - Micción 4: pH 6,07
 - Micción 5: pH 5,67
 - Micción 6: pH 5,07
- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L.

Paciente 44.



Cálculo HAP.



Cálculo Brushita.

- Varón de 45 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b)

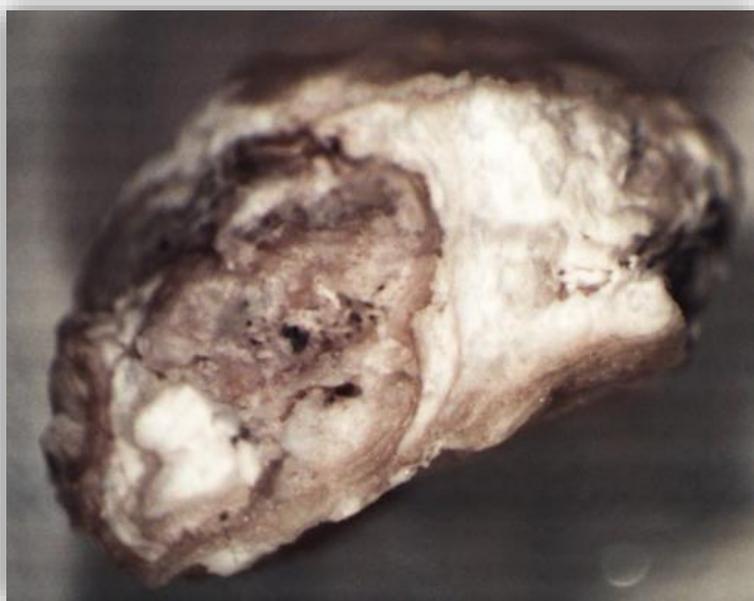
- Histórico de cálculos:
 - 1991: Brushita
 - 1991: Mixta (COD+ HAP)
 - 1992: HAP.
 - 1995: HAP.
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 5,98
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,22
 - Micción 2: pH 5,8
 - Micción 3: pH 6,05
 - Micción 4: pH 5,97
 - Micción 5: pH 6,06
 - Micción 6: pH 6,41
 - Micción 7: pH 6,59
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 700
 - Fosfato (mg/dl): 78,5
 - Fosfato (mg/24hrs): 550
 - Calcio (mg/dl): 20,4
 - Calcio (mg/24 hrs): 143
 - Oxalato (mg/L): 13
 - Oxalato (mg/24hrs): 9
 - Citrato (mg/L): 204
 - Citrato (mg/24 hrs): 143
 - Creatinina (mg/dl): 176
- Valor potasio plasmático: 3,7 mEq/L.

Paciente 45

- Mujer de 57 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Histórico de cálculos:
 - 1987: Mixta (COD+ HAP)
 - 1989: HAP.
 - 1992: HAP.
- Bilateralidad: SI
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,12
 - Micción 2: pH 5,8
 - Micción 3: pH 5,76
 - Micción 4: pH 5,16
 - Micción 5: pH 4,66
 - Micción 6: pH 4,65

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,9 mEq/L.

Paciente 46.



Cálculo Mixto (COD+HAP).

- Mujer de 47 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Histórico de cálculos:
 - o 2010: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2012: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2013: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: SI
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 5,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 6,14
 - o Micción 2: pH 5,7
 - o Micción 3: pH 5,1
 - o Micción 4: pH 4,8
 - o Micción 5: pH 4,84
 - o Micción 6: pH 4,65
 - o Micción 7: pH 4,53

- Micción 8: pH 4,68

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 5,1 mEq/L.

Paciente 47.

- Mujer de 59 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: NO
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,02
 - Micción 2: pH 5,78
 - Micción 3: pH 5,83
 - Micción 4: pH 5,41
 - Micción 5: pH 5,08

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,5 mEq/L.

Paciente 48.

- Varón de 62 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I).
- Bilateralidad: NO
- Recurrencia: NO
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,08
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,32
 - Micción 2: pH 5,98
 - Micción 3: pH 6,02
 - Micción 4: pH 5,64
 - Micción 5: pH 5,61
 - Micción 6: pH 5,32
 - Micción 7: pH 5,02

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 1400
 - Fosfato (mg/dl): 52
 - Fosfato (mg/24hrs): 728
 - Calcio (mg/dl): 6
 - Calcio (mg/24 hrs): 84
 - Magnesio (mg/dl): 7,3
 - Magnesio (mg/24hrs): 102
 - Oxalato (mg/L): 8
 - Oxalato (mg/24hrs): 11
 - Citrato (mg/L): 490
 - Citrato (mg/24 hrs): 686
 - Creatinina (mg/dl): 61

- Valor potasio plasmático: 4 mEq/L.

Paciente 49.

- Varón de 51 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5a).
- Histórico de cálculos:
 - 1999: HAP.
 - 2000: HAP.
- Bilateralidad: SI
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,08
 - Micción 2: pH 6,12
 - Micción 3: pH 6,02
 - Micción 4: pH 5,65
 - Micción 5: pH 5,45
 - Micción 6: pH 5,08
 - Micción 7: pH 4,89
 - Micción 8: pH 4,54

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,1 mEq/L.

Paciente 50.

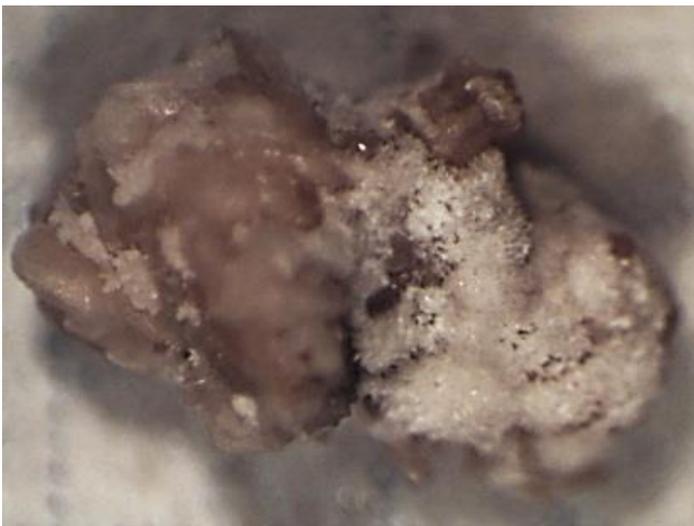
- Mujer de 42 años.
- Tipo de cálculo: HAP (5/5b).
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: NO.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,38
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 6,23
 - o Micción 2: pH 6,1
 - o Micción 3: pH 5,97
 - o Micción 4: pH 6,34
 - o Micción 5: pH 6,03
 - o Micción 6: pH 6,11
 - o Micción 7: pH 6,26

- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - o Volumen (ml): 3700
 - o Fosfato (mg/dl): 79
 - o Fosfato (mg/24hrs): 2923
 - o Calcio (mg/dl): 21,5
 - o Calcio (mg/24 hrs): 796
 - o Magnesio (mg/dl): 5,8
 - o Magnesio (mg/24hrs): 215
 - o Oxalato (mg/L): 9
 - o Oxalato (mg/24hrs): 33
 - o Citrato (mg/L): 270
 - o Citrato (mg/24 hrs): 999
 - o Urato (mg/dl): 27,5
 - o Urato (mg/24 hrs): 1018
 - o Creatinina (mg/dl): 65
- Valor potasio plasmático: 4 mEq/L.

Paciente 51.

- Varón de 48 años.
- Tipo de cálculo: Brushita
- Historial de cálculos:
 - 2010: Brushita
 - 2017: Brushita
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,38
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,2
 - Micción 2: pH 6,54
 - Micción 3: pH 6,61
 - Micción 4: pH 6,52
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2700
 - Fosfato (mg/dl): 64
 - Fosfato (mg/24hrs): 1728
 - Calcio (mg/dl): 16,8
 - Calcio (mg/24 hrs): 454
 - Magnesio (mg/dl): 5,3
 - Magnesio (mg/24hrs): 143
 - Oxalato (mg/L): 12
 - Oxalato (mg/24hrs): 32
 - Citrato (mg/L): 100
 - Citrato (mg/24 hrs): 270
 - Urato (mg/dl): 39,9
 - Urato (mg/24 hrs): 1077
 - Creatinina (mg/dl): 89
- Valor potasio plasmático: 4,3 mEq/L.

Paciente 52.



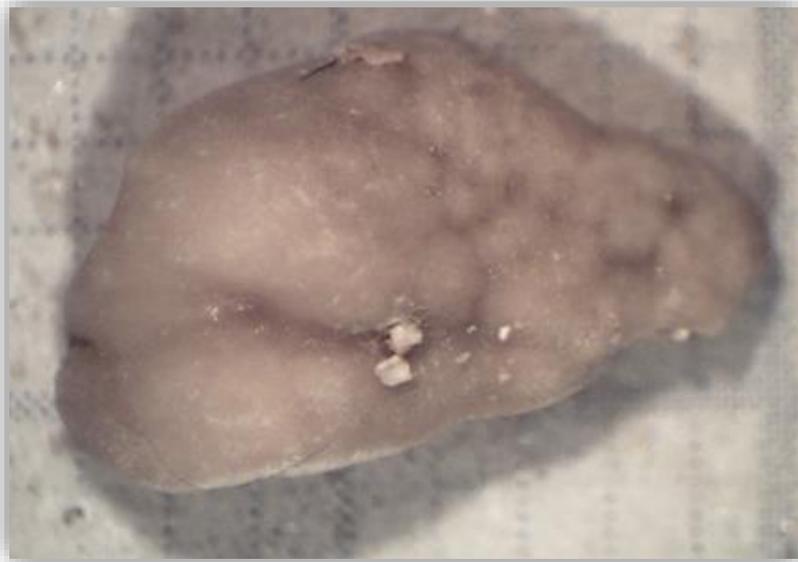
Cálculo Mixto (COD+HAP).

- Varón de 42 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4I)
- Histórico de cálculos:
 - o 2008: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2011: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2013: Mixta (COD+ HAP)
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,11
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - o Micción 1: pH 6,3
 - o Micción 2: pH 5,62
 - o Micción 3: pH 5,21
 - o Micción 4: pH 5,24
 - o Micción 5: pH 4,62
 - o Micción 6: pH 4,56.

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Análisis de orina 24 horas:
 - o Volumen (ml): 1000

- Fosfato (mg/dl): 57
 - Fosfato (mg/24hrs): 572
 - Calcio (mg/dl): 10,9
 - Calcio (mg/24 hrs): 109
 - Magnesio (mg/dl): 14
 - Magnesio (mg/24hrs): 140
 - Oxalato (mg/L): 24
 - Oxalato (mg/24hrs): 24
 - Citrato (mg/L): 369
 - Citrato (mg/24 hrs): 369
 - Urato (mg/dl): 51,2
 - Urato (mg/24 hrs): 512
 - Creatinina (mg/dl): 118
- Valor potasio plasmático: 4,3 mEq/L.

Paciente 53.



Cálculo de Brushita.



Cálculo de Brushita.

- Mujer de 40 años.
- Tipo de cálculo: Brushita.
- Histórico de cálculos:
 - o 2012: Mixta (COD+ HAP)
 - o 2013: Brushita

- 2018: Brushita
- Bilateralidad: SI.
- Recurrencia: SI.
- Selección del paciente: pH-Metro.
- pH basal: 6,97
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 7,2
 - Micción 2: pH 6,8
 - Micción 3: pH 6,71
 - Micción 4: pH 6,82
 - Micción 5: pH 6,53
 - Micción 6: pH 6,22
 - Micción 7: pH 6,45
 - Micción 8: pH 6,12
- Diagnóstico de ATRD: SI.
- Análisis de orina 24 horas:
 - Volumen (ml): 2600
 - Oxalato (mg/L): 14
 - Oxalato (mg/24hrs): 36,4
 - Citrato (mg/L): 52
 - Citrato (mg/24 hrs): 135
- Valor potasio plasmático: 3,7 mEq/L.

Paciente 54.

- Mujer de 46 años.
- Tipo de cálculo: Mixta (4/4II).
- Bilateralidad: NO
- Recurrencia: SI
- Selección del paciente: Tira reactiva.
- pH basal: 6,5
- Valores pH durante las 3 horas tras administración de furosemida en cada micción:
 - Micción 1: pH 6,34
 - Micción 2: pH 6,73
 - Micción 3: pH 6,53
 - Micción 4: pH 5,89
 - Micción 5: pH 4,64

- Diagnóstico de ATRD: NO.
- Valor potasio plasmático: 4,9 mEq/L.

Discusión

DISCUSIÓN

Prevalencia.

En el estudio de esta memoria establecemos una prevalencia de 35'8 % de ATRD en pacientes con cálculos de fosfato cálcico (COD/COM + HAP, HAP y Brushita) y pH urinario > 6. Estudios previos han descrito prevalencias de ATRD en pacientes litiásicos pero sin establecer unos criterios de inclusión tan estrictos en su muestra poblacional.

Existen trabajos previos que describen la prevalencia de ATRD en pacientes litiásicos, presentando resultados diferentes a las de nuestro trabajo, probablemente debido a unos criterios de selección diferentes a los propuestos en este estudio.

La selección de los pacientes con pH>6 y cálculo de fosfato cálcico obedece principalmente a dos razones:

Primera, la acidosis tubular renal distal es una alteración metabólica que se caracteriza fundamentalmente por la imposibilidad de acidificar la orina, por tanto ésta tendrá valores de pH elevados (pH>6). Segunda, orinas con pH persistente > 6 provocan una rápida cristalización del fosfato cálcico, esto puede justificar la alta recurrencia de este tipo de cálculos urinarios en estados con pH urinario constante > 6 (26).

Oesther et al. estudiaron a 110 pacientes formadores de cálculos, se excluyeron a los pacientes con cálculos de Ac. Úrico. Al grupo seleccionado se le midió el pH en orina mediante pHmetro, y a los que presentaron pH urinario > 6 se les realizó el test de sobrecarga ácida. Presentaron un pH urinario > 6, 22 (20 %) pacientes, de los cuales 14 (12'7 %) fueron diagnosticados de ATRD mediante el test de la sobrecarga ácida. Los autores establecen una prevalencia del 12'7 % (90). En nuestro trabajo todos los pacientes han sido seleccionados con un pH urinario > 6 y por tipo de cálculo urinario. Probablemente, debido a esto hemos encontrado una prevalencia más alta a la descrita por Oesther et al.

Backman et al, realizaron un estudio sobre una muestra de 318 pacientes que fueron atendidos en su unidad de litiasis urinaria de su centro. No seleccionaron a los pacientes por el tipo de cálculo urinario ni por composición de la orina. Excluyeron 8 pacientes por cistinuria, alteraciones anatómicas renales, hiperuricosuria y pielonefritis

crónica. A los 310 pacientes seleccionados se les practicó el test de la sobrecarga ácida, considerando diagnóstico de ATRD un pH urinario tras realizar el test mayor de 5.5. Fueron diagnosticados de ATRD 26 pacientes (8'3 %). Los resultados de este trabajo probablemente difieren del trabajo de esta memoria debido a que analizan una muestra no seleccionada de pacientes litiasicos, no disponen de la composición del cálculo en todos los pacientes, ni disponen del valor de pH urinario previo a la realización del test.

Shavit et al. realizaron una revisión retrospectiva de 124 pacientes a los que se les realizó el test de la furosemida y/o el test de la sobrecarga ácida. La muestra de 124 pacientes presentaba cálculos urinarios recurrentes (no especifica tipo de cálculo) y sospecha de ATRD. La sospecha de ATRD se describió como la presencia de unos de los siguientes factores: citrato urinario bajo en orina de 24 horas, cálculos de fosfato cálcico en ausencia de infección o pH urinario >6 mediante tira reactiva. Fueron excluidos los pacientes con otras causas metabólicas causantes de la patología litiasica y pacientes con cálculos de cistina, ácido úrico, estruvita y cálculos formados por fármacos. De los 124 pacientes estudiados, 50 (40 %) pacientes presentaron el test de furosemida o de sobrecarga ácida alterado compatible con ATRD. Este trabajo establece para el diagnóstico de ATRD un pH urinario > 5'3 una vez realizado el test (furosemida o sobrecarga ácida). El 55 % de los 124 pacientes de la muestra presenta un pH urinario > 6 antes de la realización del test diagnóstico de ATRD, el 27 % de los 124 pacientes presenta hipocitraturia en el análisis de 24 horas de orina. Solo se dispone del análisis de cálculo en 77 pacientes (62 %) de los 124 pacientes de la muestra; de éstos, 44 pacientes tienen cálculos de fosfato cálcico (91). El dato de prevalencia de ATRD del 40 % en pacientes con cálculos cálcicos recurrentes es similar a la cifra de prevalencia descrita en esta memoria. La diferencia de criterios de selección puede hacer que este dato no sea comparable al descrito en esta tesis doctoral. Por un lado, no todos los pacientes seleccionados presentaban un pH urinario > 6 mediante tira reactiva. En cambio, en el estudio de esta memoria, se excluyeron 15 pacientes por presentar un pH urinario < 6 mediante pHmetro, antes de la realización del test diagnóstico. Por otro lado, en el trabajo analizado no se dispone del análisis del cálculo de todos los pacientes; este hecho permite que se incluyan en el análisis estadístico pacientes con cálculos de oxalato cálcico y pH urinarios < 6.

Las características de estos sujetos hacen muy poco probable que padezcan ATRD. Sin embargo, en el trabajo de Shavit et al. se describe que el pH urinario basal > 6 es predominante en el grupo con ATRD; este hecho justifica que hayamos seleccionado todos pacientes con pH urinarios > 6 para el estudio que nosotros presentamos.

Dirigir el estudio de la ATRD a pacientes con cálculos de fosfato cálcico y pH urinario > 6 es importante, ya que son estos pacientes los que más probabilidades tienen de padecer ATRD, los que más frecuentemente recurren, los que más pruebas diagnósticas requieren, y los que más tratamiento necesitan de sus litiasis urinarias.

Test diagnóstico.

El patrón oro para diagnosticar la ATRD es el test de la sobrecarga ácida, no obstante el test de la furosemida combinándose con la composición de orina presenta una especificidad y sensibilidad comparable al test de sobrecarga ácida.

Walsh et al, describieron en 2007 un nuevo test diagnóstico para la ATRD, el test de la furosemida. Para ello, seleccionaron a 10 pacientes con ATRD conocidas y a 11 pacientes sanos como control. Ambos grupos fueron sometidos al test de la sobrecarga ácida y al test de la furosemida (51). La tasa de acidificación urinaria y por tanto el diagnóstico de ATRD fue equivalente entre ambos test. No obstante, el test de la sobrecarga ácida presentó 3 abandonos (14 %) por vómitos, 1 abandono (4'7 %) por imposibilidad de deglutir las cápsulas de NH₄Cl y 6 (28 %) notificaciones por náuseas. No se notificó ningún efecto secundario con el test de la furosemida. Tampoco nosotros hemos tenido ningún efecto secundario, lo que confirma la seguridad del test.

El test de la sobrecarga ácida consigue la acidificación máxima de la orina a las 5 horas de haber ingerido NH₄Cl, además la orina permanece persistentemente ácida hasta 8-9 horas tras la realización del test. El Test de la furosemida consigue la acidificación máxima a las 3 horas de la ingesta de furosemida, y la orina retoma sus niveles basales de pH a las 4-5 horas de realización del test (51).

Un trabajo reciente del grupo de Walsh (Shavit et al.) y comentado en el apartado anterior, estudia una muestra poblacional más amplia y utiliza ambos test (91). Aplica el test de la furosemida a los 124 pacientes del estudio, y únicamente 34 son sometidos a ambos test. De los 34 pacientes, en 17 pacientes se diagnostica ATRD mediante ambos test, en 4 pacientes se obtuvo un resultado normal con ambos test, y en 13 pacientes se diagnosticó ATRD mediante el test de la furosemida pero se obtuvo un resultado normal mediante el test de la sobrecarga ácida. De esta manera los investigadores establecen una alta sensibilidad para el test de la furosemida (100 %) pero una baja especificidad (24%) comparándolo con el test de la sobrecarga ácida (patrón oro). Describen que la combinación de hipocitraturia y pH urinario > 6 (pHmetro) tiene una sensibilidad del 52 % y una especificidad del 86 %. Los autores

también concluyen que, un diagnóstico de ATRD mediante el test de la furosemida combinándolo con un pH urinario > 6 (medido mediante pHmetro) y una hipocitraturia en orina de 24 horas, es equivalente al test de sobrecarga ácida. No obstante, en este trabajo existe un sesgo de selección de los pacientes, y no se describen las características clínicas de los 34 pacientes sometidos a ambos test diagnósticos.

Dhayat et al, en un estudio de 2017 compara ambos test diagnósticos sobre una población no seleccionada de 170 pacientes (92). En este estudio se establece una prevalencia del 20 % (33 pacientes) y del 8 % (13 pacientes) de ATRD mediante el test de la furosemida y mediante el test de la sobrecarga ácida, respectivamente. Este trabajo no utiliza una población seleccionada por lo que los resultados de prevalencias pueden ser infraestimados. En el trabajo de Dhayat et al, solo se dispone del análisis del cálculo en el 83 % de la muestra. En el estudio no se asigna un tipo de cálculo a cada paciente, todos los tipos de cálculos analizados se incluyen en las tablas descriptivas de la muestra de pacientes. Por lo que encontramos un mayor número de cálculos que de pacientes. No se especifica los pacientes que han presentado diferentes tipos de cálculos o siempre ha sido formador del mismo tipo de cálculo. Esto puede generar un sesgo en el momento de analizar los resultados. No obstante, en comparación con el estudio de esta memoria, una diferencia importante es que el estudio de Dhayat et al. se incluyen en el estudio pacientes formadores de cálculos de ácido úrico, cistina, estruvita y oxalato cálcico (sin especificar subtipo de cálculo). Sin embargo, los autores realizan un análisis minucioso de los pacientes con diagnóstico de ATRD. Demuestran que los pacientes con ATRD presentan un pH basal $> 5,5$, y presentan mayoritariamente (> 75 %) cálculos de fosfato cálcico. Además, los autores concluyen, que a pesar de la menor especificidad del test de la furosemida en comparación con el test de la sobrecarga ácida, la combinación de pH urinario basal >6 , hipocitraturia y niveles de potasio plasmático inferiores o en el límite bajo de la normalidad con un resultado positivo para ATRD con el test de la furosemida, es equiparable en especificidad y sensibilidad al patrón oro (test de sobrecarga ácida).

En el estudio de esta memoria, todos los pacientes presentan un pH basal > 6 , además los pacientes del grupo de ATRD han presentado un valor en orina de 24 horas de hipocitraturia, y un valor de potasio plasmático en el límite inferior de la normalidad.

Al realizar un análisis entre en el grupo ATRD y no-ATRD hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas, comparando los valores de citrato y potasio plasmático. Este hecho, coincide con los estudios anteriormente comentados, aporta mayor validez al diagnóstico de ATRD mediante el test de la furosemida. Probablemente si los autores hubieran realizado una selección de los pacientes según nuestros criterios, ambos test serían equiparables.

Nuestro estudio presenta una serie de diferencias respecto a la literatura científica y a los estudios anteriormente mencionados. Para el diagnóstico de ATRD hemos utilizado el test de la furosemida, durante la realización del test hemos realizado una medición de pH en orina con cada micción, al contrario que lo que establece la literatura que es una medición de pH cada hora. En los trabajos previos los pacientes realizan el test de la furosemida durante 4 horas, por lo que se analiza el pH de cuatro muestras de orina por paciente. En nuestro trabajo, al analizar una muestra de orina de cada micción, obtenemos una gráfica (gráfica 1) con más datos que lo que se describe en la literatura previa. Hemos realizado una media de 6 mediciones de pH en orina a cada paciente durante la realización del test, lo que refleja con mayor fidelidad los cambios de pH en orina provocados por la furosemida. Al observar que todos los pacientes con diagnóstico negativo para ATRD, presentan un pH urinario < 6 a partir de la cuarta micción (figura 6). Este fenómeno permitiría acortar más la duración del test a 4 micciones, y no a un periodo de 3 horas.

Tipo de cálculo.

En nuestro estudio analizamos únicamente una muestra de pacientes con cálculos que contienen cristales de fosfato cálcico (Mixtos [COD/COM + HAP], HAP y Brushita). Al realizar comparaciones entre todos los cálculos presentes en nuestra muestra hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). Principalmente destaca la diferencia entre cálculos mixtos (COD/COM + HAP) y puros (HAP + Brushita). Existen un mayor número de cálculos puros en el grupo positivo para ATRD, esta asociación es respaldada por la etiopatogenia de los cálculos de fosfato cálcico y por estudios previos.

Sabemos que la formación de cálculos de HAP y brushita depende fundamentalmente del pH urinario, la hipercalciuria y la ausencia de inhibidores de cristalización (hipocitraturia); estos factores también se observan en la ATRD. Parece lógico asociar que los pacientes del grupo de ATRD presenten un mayor número de cálculos de HAP y brushita que los del grupo no-ATRD. Por otro lado, la presencia de un mayor número de cálculos mixtos en el grupo negativo para ATRD puede atribuirse a que no presentan un pH persistentemente alcalino, por lo que es más probable que en algún momento los pacientes presenten un pH urinario alcalino, consecuentemente se forme un núcleo de HAP o brushita, para que posteriormente se produzca una nucleación heterogénea y el crecimiento de cristales de COD.

Al realizar una comparación entre los cálculos agrupados en puros (HAP + brushita) con mixtos (COD+COM/HAP), encontramos más cantidad de cálculos puros en el grupo de ATRD que el grupo de ATRD con diferencia estadísticamente significativa. Esto es significativo desde el punto de vista diagnóstico, ya que podremos sospechar una ATRD en un paciente en relación al tipo de cálculo urinario que tiene. También tiene relevancia desde el punto de vista terapéutico, ya que los cálculos de brushita son particularmente duros, y presentan una alta tasa de litiasis residual tras litotricia extracorpórea con ondas de choque, y probablemente requieran un mayor número de intervenciones endourológicas para su eliminación.

Evan et al. establecieron en 2007 la presencia de calcificaciones papilares tipo II mediante biopsia en pacientes con ATRD y cálculos de fosfato cálcico (33). Siguiendo

esta línea de investigación Linnes MP et al. relacionaron las calcificaciones tipo II mediante visión endoscópica con los pacientes formadores de cálculos de brushita y HAP (35). Kramberck et al. en 2013 publicaron un trabajo donde establecían la identificación de calcificaciones papilares tipo II mediante TC, y establecían las calcificaciones tipo I no son identificables mediante TC (93). Es decir, los pacientes con cálculos de HAP o Brushita y calcificaciones papilares tipo II (mediante visión endoscópica o TC), tienen una alta probabilidad de padecer ATRD. Son necesarios, nuevos estudios que permiten determinar la importancia de la calcificaciones papilares tipo II en la ATRD, para de esta manera facilitar la identificación de este tipo de pacientes.

La asociación de cálculos de fosfato cálcico, calcificaciones papilares tipo II o plugs y la ATRD, identifica a un grupo de pacientes que forman su cálculo en el túbulo colector. Estos pacientes forman plugs que son diferentes en visión endoscópica (imagen 5) y mediante TC (imagen 6), de los formadores de cálculos con calcificaciones tipo I o placa de Randall que se forman en el intersticio (imagen 7).

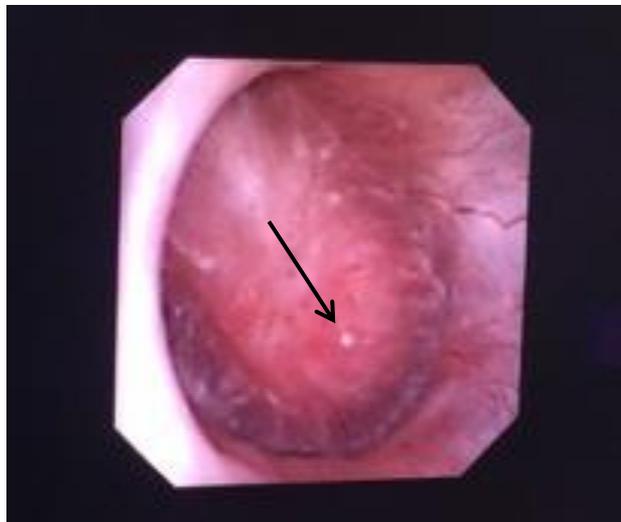


Imagen 5. Visión endoscópica de una calcificación tubular tipo II o plug (flecha negras). Cortesía de: Dr. E. Pieras. Servicio de Urología. H. U. Son Espases.



Imagen 6. Visión mediante TC de calcificación papilar tipo II (flecha roja). Tubo de nefrostomía en cáliz superior renal (flecha negra). Adaptada de: Krambeck A. E., Lieske J. C., Li X, Bergstralh E, Rule A, Holmes D, McCollough M VT. Currente computed tomography techniques can detect duct of Bellini Plugging but not Randall's plaques. *Urology*. 2013;82(2):301–3016.

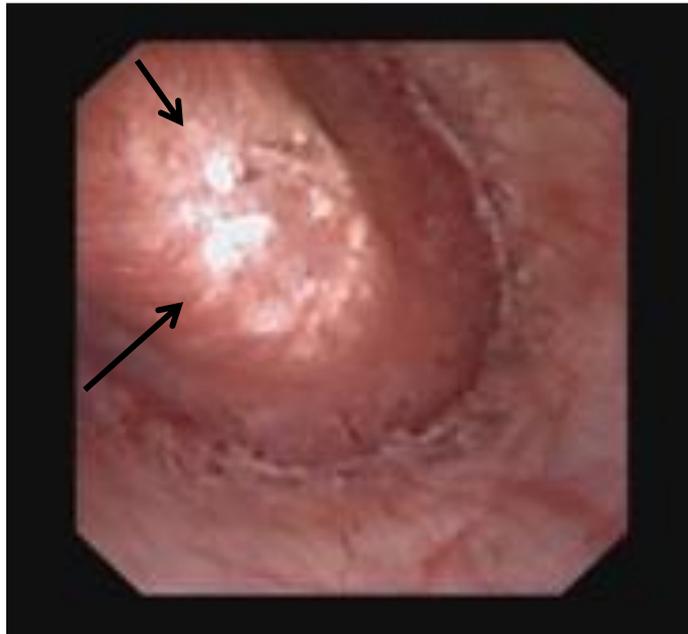


Imagen 7. Visión endoscópica de una calcificación papilar tipo I o placa de Randall.

Cortesía de: Dr. E. Pieras. Servicio de Urología. H. U. Son Espases.

La comparación de la morfología de los cálculos de hidroxapatita (HAP), brushita y mixtos (COD + HAP) entre individuos acidóticos y no-acidóticos no permite evidenciar ninguna característica diferencial importante entre ellos, de manera que todos ellos presentan aspectos morfológicos similares (imagen 8, imagen 9 e imagen 10). Este hecho parece discrepar de los resultados presentados por Daudon (94), según los cuales los cálculos de hidroxapatita generados por los pacientes acidóticos exhiben unas características particulares (aspecto vítreo y pulido, con fisuras superficiales), que por tanto permitiría identificar a estos pacientes a través del estudio del cálculo. Esta aparente discrepancia se puede explicar considerando que los pacientes estudiados en nuestro caso presentan valores de pH urinario que raramente supera valores de 7.0 por lo que pueden considerarse pacientes con acidosis tubular incompleta, mientras que los pacientes a los que se refiere Daudon, presentan valores de pH urinario superiores a 7, en los que se forma carboxiapatita, que sería responsable de la formación de la hidroxapatita de aspecto vítreo que refiere en sus estudios.

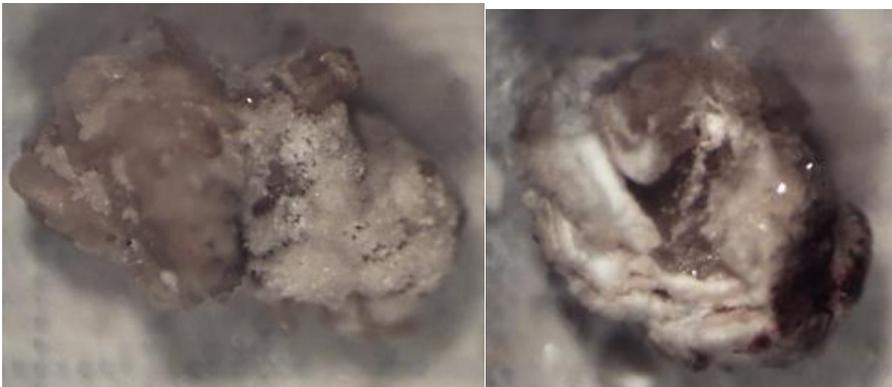


Imagen 8. Cálculo mixto (COD + HAP) de paciente no-ATRD (izquierda). Cálculo mixto (COD + HAP) de paciente ATRD (derecha).

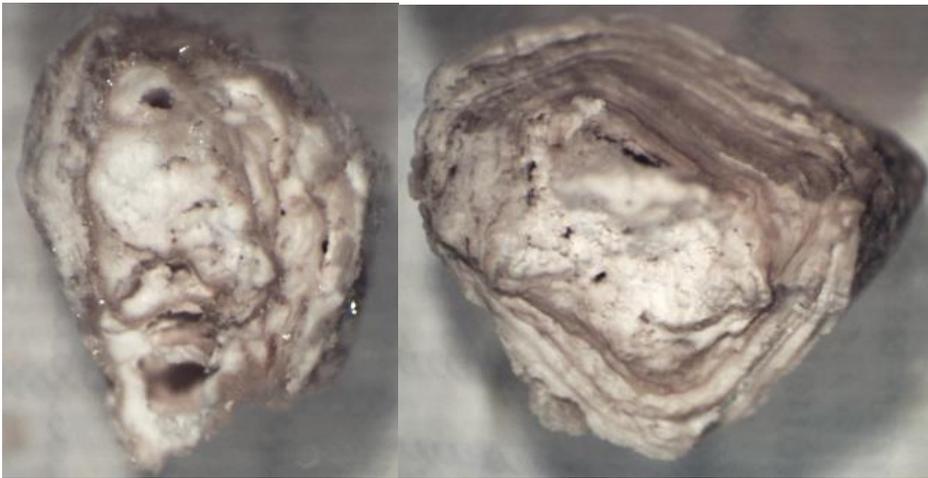


Imagen 9. Cálculo HAP de paciente no-ATRD (izquierda). Cálculo HAP de paciente ATRD (derecha).

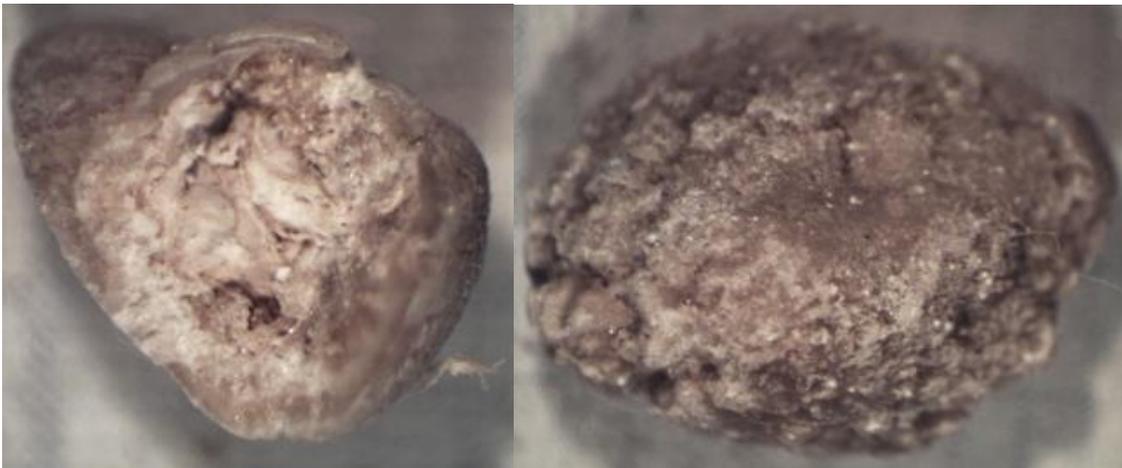


Imagen 10. Cálculo Brushita de paciente no-ATRD (izquierda). Cálculo Brushita de paciente ATRD (derecha).

Bilateralidad y recurrencia.

La ATRD es una enfermedad metabólica que en muchas ocasiones es hereditaria y con expresión en edad joven adulta o pediátrica (45)(43). Al tratarse de una enfermedad metabólica, es lógico pensar que pueda afectar a ambas unidades renales, y si ésta no es tratada, pueda presentar una alta recurrencia con el paso del tiempo.

En nuestro trabajo todos los pacientes del grupo de ATRD (19) presentan o han presentado cálculos bilaterales. En el grupo negativo para ATRD, 17 pacientes presentan o han presentado bilateralidad y 18 pacientes presentan o han presentado enfermedad unilateral. Estudios previos han asociado la enfermedad litiásica bilateral y los cálculos de fosfato cálcico con la ATRD (33,35).

Pieras E et al. en 2012 publicaron un trabajo retrospectivo sobre 248 pacientes con enfermedad litiasica no seleccionados. Realizaron un estudio sobre diferentes variables predictoras de recurrencia de enfermedad litiásica. En el análisis multivariante encontraron significación estadística para la bilateralidad, edad < 47 años, localización calicular y cálculos de oxalato cálcico dihidrato (95). Este trabajo demuestra la importancia de la bilateralidad como factor independiente para la recurrencia litiásica.

Kang et al, realizaron un estudio retrospectivo sobre 240 pacientes con un seguimiento medio mayor de 12 meses. El objetivo del estudio era determinar características que pudieran ser predictoras de recurrencia litiásica. Al analizar los resultados hallaron como factor predisponente para recurrencia la presencia de varios cálculos urinarios. En este trabajo no se especifica si los diferentes cálculos son en la misma vía urinaria o en ambas vías urinarias (96).

Del mismo modo, y coincidiendo con lo anteriormente expuesto, en el estudio de esta memoria 17 pacientes (89 %) del grupo de ATRD presentan recurrencia de su enfermedad litiasica, así como 14 pacientes (40 %) del grupo negativo para ATRD presentan recurrencia de enfermedad litiásica.

Dessombz et al. en el año 2015 realizan un análisis retrospectivo de 1093 pacientes con cálculos de fosfato cálcico (94). Los autores realizan un análisis para predecir ATRD

según la morfología del cálculo de fosfato cálcico, utilizando la clasificación de cálculos urinario de Daudon (9). En la población analizada, únicamente presentan ATRD incompleta 77 pacientes. De éste grupo presentan recurrencia el 80 % de los pacientes, frente a los pacientes con cálculos de fosfato cálcico sin ATRD, que presentan una recurrencia del 54 %. Estos datos son comparables a los obtenidos en nuestro estudio. La recurrencia litiásica es un factor relevante debido a su implicación en el seguimiento y en el número de tratamientos que requerirá el paciente litiásico.

Ben Halim et al. analizaron 59 pacientes en edad pediátrica, de los cuales 19 pacientes presentaban ATRD. En su trabajo exponen que el 84 % de los pacientes con ATRD presentaban enfermedad litiásica bilateral (97). En nuestro trabajo el 100 % de los pacientes con ATRD presentan o han presentado enfermedad litiásica bilateral. Esta diferencia se puede explicar debido a que nuestra muestra es sobre población adulta, y probablemente padecen la ATRD desde hace más tiempo, lo cual justifica una mayor tasa de enfermedad bilateral y de recurrencia.

Edad y sexo.

La ATRD está ampliamente estudiada en población pediátrica dado que principalmente es una enfermedad genética de expresión en edad pediátrica (98). No obstante, en adultos se asocia a etiologías adquiridas como trastornos autoinmunes (fundamentalmente síndrome de Sjögren) y toma de medicamentos (Ibuprofeno, ciclofosfamida, codeína..) (42).

Es conocida la asociación de expresión de cálculos de fosfato cálcico y edad temprana adulta (13,34). Los cálculos de compuestos por fosfato cálcico son los que mayoritariamente están relaciones con ATRD (25,95).

Un estudio nombrado a lo largo de esta memoria, que presenta una de las series más grandes de pacientes adultos con diagnóstico de ATRD; establece una edad media de 41 años y de 47'3 años, para los pacientes diagnosticados de ATRD y sin ATRD, respectivamente. En nuestro trabajo los pacientes del grupo con diagnóstico para ATRD presentan una media de edad en el momento del estudio de 40'37 años, por el contrario los pacientes del grupo no-ATRD presentan una media de edad de 49'85 años, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'001$) en esta comparación. La ATRD es posible que sea una de las causas por las que los pacientes con cálculos de fosfato cálcico presentan una edad más temprana que el resto de pacientes litiasicos.

El estudio de Costa-Bauza et al. establece una mayor prevalencia de cálculos de fosfato cálcico en mujeres (13). Esta asociación también ha sido establecida por otros grupos de trabajo (34).

En los adultos la ATRD se asocia fundamentalmente a enfermedades autoinmunes, sobre todo el S. Sjögren. Éste síndrome tiene de distribución universal, aparece más frecuentemente entre los 40 y 60 años y con un claro predominio femenino (9:1) (99).

A pesar de encontrar diferencias con la edad, ese dato es transversal, probablemente si dispusiéramos de la edad de debut de patología litiásica esta diferencia sería mayor. Esta hipótesis la extraemos de la entrevista clínica con los pacientes, en la cual la totalidad de pacientes del grupo de ATRD refieren un debut litiásico antes de los 35

años. No hemos podido recoger este dato por el carácter retrospectivo del mismo y la inexactitud del año de debut en la entrevista clínica.

Si establecemos como la principal causa etiológica de ATRD en adultos las enfermedades autoinmunes (S. Sjögren), deberíamos tener unos resultados con una edad media más elevada y un predominio femenino en el grupo de ATRD. La discordancia con nuestros resultados, puede ser justificada por dos motivos:

- El síndrome de Sjögren es diagnosticado de forma tardía, cuando el paciente ya presenta síntomas severos en las glándulas exocrinas (hipofuncionalidad ocular y salivares)(99).
- La edad temprana en el grupo de ATRD, puede ser justificada debido a que la causa de la ATRD en nuestro grupo pueda ser genética. Del mismo modo esto justificaría la ausencia de diferencias en la variable sexo entre el grupo de ATRD y no-ATRD.

La herencia de la ATRD fundamentalmente cumple patrón de herencia autosómico por lo que no va ligada al sexo (98). La conclusión del trabajo de Costa-Bauza et al. y de otros grupos de trabajo, de que los cálculos de fosfato cálcico predominan en mujeres, puede ser debido a factores ambientales o dietéticos y no, como se describe en el estudio de esta memoria, por la ATRD. Por otro lado, la diferencia puede radicar en un sesgo de selección. El trabajo de Costa-Bauza analiza las características de una población general no seleccionada de pacientes litiásicos, donde la relación hombre: mujer es 3:1. En el estudio de esta memoria la relación hombre: mujer es 1:1 en una población seleccionada de pacientes formadores de cálculos de fosfato cálcico (COD/COM + HAP, HAP o Brushita).

Selección de pacientes: pH-metro o tira reactiva.

Los dos métodos más utilizados para medir el pH en orina son: pH-metro y tira reactiva. La especificidad del pH-metro es más alta que la tira reactiva. No obstante, las diferencias entre tira reactiva y pHmetro para valores de pH de 5'5, 6 y 6'5 son 0'17 +/- 0'44, 0'01 +/- 0'44 y 0'23 +/- 0'32 respectivamente. La diferencia entre tira reactiva y pHmetro es más alta con cada valor de pH por encima de 6'5 (100).

En nuestro medio está más extendido el uso la tira reactiva para medir el pH urinario, debido a su alta disponibilidad y su bajo coste. Únicamente disponemos de pHmetro para orina en el medio hospitalario. Por estos motivos, a menos que el paciente litiasico disponga de un estudio metabólico, el valor de pH lo obtendremos de una medición con tira reactiva. En nuestro estudio hemos seleccionado a pacientes con pH urinario ≥ 6 mediante pHmetro, y pacientes con pH urinario $\geq 5'5$ en tira reactiva.

Esta memoria presenta 11 pacientes del grupo de ATRD y 10 pacientes del grupo de no-ATRD seleccionados mediante pH-metro. Por otro lado, 8 pacientes del grupo de ATRD y 25 pacientes del grupo no-ATRD fueron seleccionados mediante pH medido por tira reactiva. Comparando estos datos encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'035$). Consideramos que esta diferencia puede ser debida a que el grupo de ATRD presenta mayor recurrencia, mayor necesidad de consultas en urología o de tratamientos quirúrgicos, y por tanto disponen de más estudios metabólicos con mediciones de pH urinario con pHmetro. No obstante, teniendo en cuenta las pequeñas diferencias entre tira reactiva y pHmetro a niveles de pH en torno a 6, y que previamente a la realización del test diagnóstico se ha realizado una medición con pHmetro para confirmar el pH urinario > 6 , se pueden seleccionar pacientes para el test diagnóstico de ATRD, con pH urinario mayor o igual a 5'5 en tira reactiva, si existe un alta sospecha clínica, como hemos descrito en esta memoria.

Una investigación reciente en nuestro medio de Grases et al, demuestra la equivalencia para medir el pH urinario entre pH-metro con electrodo de vidrio y pHmetro portátil electrónico. Este nuevo dispositivo permitiría agilizar el diagnóstico de ATRD realizando el test de la furosemida en el domicilio, además de permitir a los pacientes un control más estricto de sus valores de pH urinarios, y de su tratamiento

médico para prevenir los cálculos urinarios (101). Este hecho, cobra importancia en pacientes con ATRD, ya que unos de los tratamientos preventivos es el citrato potásico. El mecanismo de acción del citrato potásico en orina en pacientes con ATRD, es actuar como quelante del calcio y no como alcalinizador de la orina; de hecho, si existe alcalinización mayor de la orina en pacientes de ATRD debido a una sobredosificación de citrato potásico, podemos provocar un medio que facilite aún más la cristalización de cálculos de fosfato cálcico (Figura 1). El pH-metro portátil electrónico permite regular el pH y ajustar la dosis diaria de citrato potásico a unos niveles adecuados para cada paciente.

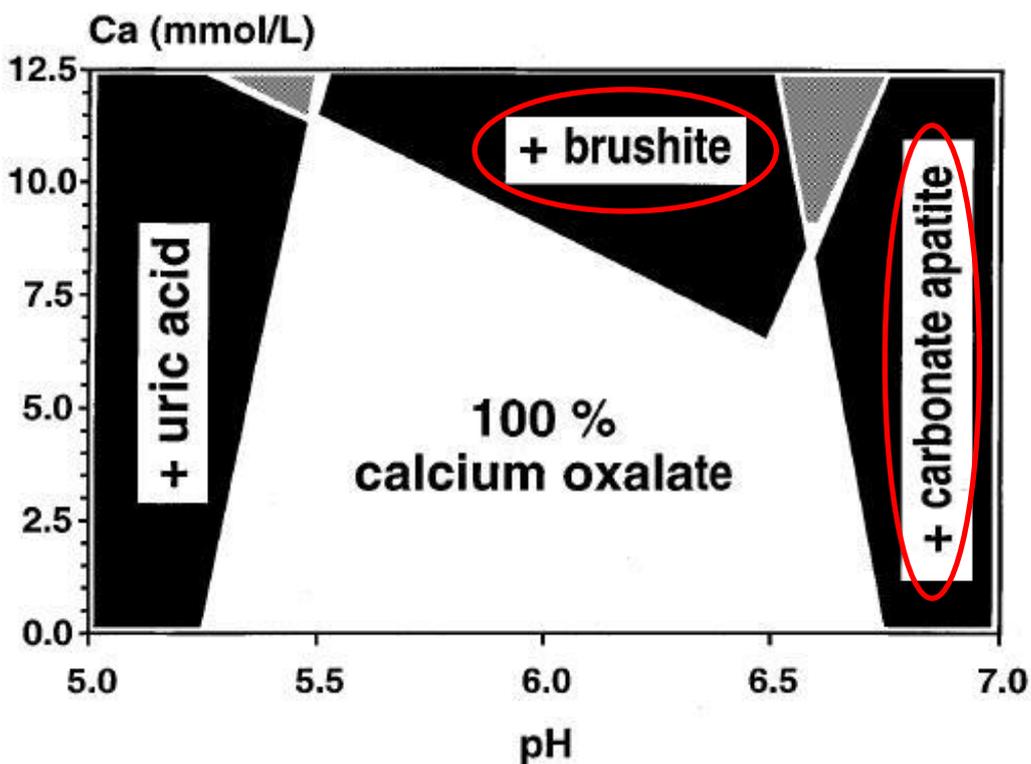


Figura 1. Relación del pH y la concentración de calcio en orina con la formación de cálculos urinarios. A mayor valor de pH más facilidad para cristalizar de los cálculos de HAP, incluso con niveles más bajos de calcio en orina. Adaptada de: Hesse a, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. World J Urol. 1999;17(5):308–15.

Análisis de orina de 24 horas.

En el análisis de orina de 24 horas así como en el análisis del potasio plasmático entre los grupos del estudio de esta memoria se han encontrado varias diferencias.

En primer lugar, la concentración de fosfatos y calcio es mayor en el grupo de ATRD que en el grupo sin ATRD. Esta diferencia no alcanza significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral, no obstante esa tendencia se confirma en los resultados de estudios recientes (91,101).

El volumen urinario es mayor en los pacientes del grupo de ATRD que en el de no-ATRD, este fenómeno puede ser debido a que los pacientes del grupo con ATRD tienen mayor recurrencia y por tanto mayor número de visitas al urólogo. Por lo que probablemente los pacientes con ATRD están más concienciados de su enfermedad litiásica, y se adhieren más a las recomendaciones urológicas.

El urato presenta mayor concentración en el grupo de no-ATRD en comparación con el grupo de ATRD sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, siendo este dato también confirmado por estudios previos (92). Este hecho puede ser debido a la dieta en el grupo de no-ATRD, ya que al presentar menor recurrencia, tienen menos visitas en consulta de urología y han recibido menores intervenciones dietéticas o tienen menor adherencia al tratamiento.

El magnesio presenta mayor concentración media sin diferencia estadísticamente significativa en el grupo no-ATRD. Para explicar este fenómeno debemos resumir el mecanismo de excreción/reabsorción del magnesio. El 80% de magnesio en el plasma es filtrado por el glomérulo, del cual un 95% es reabsorbido por la nefrona. A diferencia de otros iones, la absorción tubular de magnesio ocurre sobre todo en el asa gruesa de Henle, siendo ésta de un 60 a un 70% del total filtrado. El túbulo proximal absorbe sólo un 15-25% del magnesio filtrado; por su parte, el túbulo distal absorbe un 5-10% del magnesio filtrado, pero se considera como el sitio de control final en la regulación de magnesio (103).

Aunque los mecanismos que regulan la excreción de magnesio no se conocen bien, sabemos que los siguientes factores influyen:

- Aumento de la concentración de magnesio en el líquido extracelular provoca aumento en la excreción de magnesio urinario, este fenómeno puede deberse al aumento de magnesio en la dieta.
- Aumento de la concentración de calcio en el líquido extracelular, aumenta la excreción de magnesio en la orina.
- La expansión de volumen inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle, es decir, aumentan la excreción urinaria de magnesio.
- La acidosis metabólica crónica aumenta la excreción de magnesio en orina.
- Hormonas: $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D y aldosterona aumentan la reabsorción de magnesio y por tanto, disminuyen la excreción de magnesio en orina.

La expansión del volumen extracelular, el aumento de la concentración de calcio en el líquido extracelular y la acidosis metabólica son características de la ATRD, por lo que sería esperable que hubiera un aumento de la concentración de magnesio en orina en el grupo de ATRD, hecho contrario a los resultados del estudio de esta memoria. No obstante, en la ATRD la expresión de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D y aldosterona está aumentada, y puede que su efecto tenga más influencia que los anteriores factores. Estudios previos de ATRD con datos sobre las orinas de 24 hrs también describen una menor concentración de magnesio en orina en el grupo ATRD respecto al no-ATRD (92).

La media de la concentración plasmática de potasio es menor en el grupo de ATRD, este dato coincide con estudios previos (91)(92). Esta diferencia se explica debido a que en la ATRD el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa por una pérdida de Na^+ , provocando una mayor excreción de potasio, mayor reabsorción de Na^+ , y por tanto, una disminución de los niveles de potasio en plasma. También tiene importancia el origen de la ATRD, es decir la alteración del transportador H^+/K^+ ATPasa, que provoca la ausencia de reabsorción de potasio, y la disminución de su concentración en plasma.

Tratamiento profiláctico.

Como ya se ha expuesto anteriormente, algunos de los factores más determinantes en la formación de cálculos en pacientes con ATRD, son el pH urinario alcalino y la hipercalciuria. El pH urinario alcalino en la ATRD no se puede acidificar, debido a la propia naturaleza de la enfermedad, que consiste en la imposibilidad de secretar iones H^+ a la orina. No obstante, se ha teorizado con el tratamiento con citrato potásico para la ATRD, debido a que el citrato potásico actúa como quelante del cálcico en orina, y por este fenómeno, habría menos cálcico disponible en orina para la formación de cálculos de fosfato cálcico.

Van den Berg et al. siguieron a 15 pacientes con ATRD durante más de un año en tratamiento con citrato potásico, 13 de los cuales presentaron estabilidad de la enfermedad, siendo ésta definida como ausencia de aparición de nuevos cálculos o de crecimiento de los ya existentes. Únicamente solo dos pacientes presentaron recurrencia de su enfermedad por pobre adherencia al tratamiento (25).

La dieta en la ATRD puede jugar un papel importante. Conocemos que las dietas con grandes cantidades de proteínas animales aumentan la calciuria y se asocian a mayor prevalencia de cálculos urinarios (104). La ingesta abundante de proteínas animales puede provocar un estado de acidosis metabólica. Este hecho puede agravar la ATRD, ya que estos pacientes son incapaces de compensar la acidosis metabólica excretando H^+ a la orina. Un estado de acidosis metabólica facilita la resorción de calcio del hueso, aumenta la calcemia para utilizar el calcio como buffer, y también aumentan la hipercalciuria (65). Este fenómeno podría agravar el estado litiásico de los pacientes con ATRD. La sal (cloruro sódico), como se ha expuesto en el apartado de la dieta de esta memoria, aumenta los niveles de calcio en orina. Los vegetales y las frutas, evitando los que contienen alto contenido en oxalatos, aumentan el pH urinario, aumentan la excreción urinaria de citrato y de magnesio. No es estrictamente necesario eliminar los alimentos de alto contenido en oxalatos, ya que si aportamos un cierta cantidad de calcio al mismo tiempo que consumimos oxalatos, el calcio se une al oxalato en el intestino e impide su absorción. Por ejemplo, las espinacas contienen niveles altos de oxalato, si se consumen en forma de crema, que contiene nata y por

tanto, niveles altos de calcio, impedimos la absorción de oxalatos a la sangre y su consiguiente eliminación en orina.

En conclusión, los pacientes con ATRD se podrían beneficiar de una dieta con aumento de vegetales y fruta, aumento de ingesta hídrica, baja en proteínas animales y baja en sal.

Como se ha expuesto a lo largo de esta tesis, los niveles de calcio en orina tienen un papel importante en la formación de cálculos urinarios y especialmente en pacientes con ATRD. En ocasiones, es posible controlar la hipercalcemia con unas recomendaciones dietéticas adecuadas, pero cuando no es posible se requiere del uso de diuréticos para disminuir los niveles de calcio en orina. Los diuréticos utilizados para el control de la hipercalcemia son las tiazidas (105).

Borghi L et al. en 1993 demostraron con un trabajo prospectivo y randomizado el uso de la indapamida para reducir los niveles de hipercalcemia. Las conclusiones del trabajo recomendaban el uso de la indapamida por encima de los diuréticos tiazidicos por presentar la misma eficacia y menores efectos secundarios (106).

En conclusión, se han realizado muy pocos estudios para el tratamiento preventivo de la ATRD. Parece lógico plantear nuevos estudios en relación con el citrato potásico, recomendaciones dietéticas y diuréticos, con el tratamiento preventivo de la ATRD

Limitaciones del estudio.

Varias son las limitaciones de este estudio:

- Se trata de un estudio transversal con muchas variables recogidas de forma retrospectivamente. Por ejemplo, no disponemos de análisis de orina de 24 horas de todos los pacientes. De los sujetos de los cuales disponemos del análisis de 24 horas, en ocasiones presentaban varias evaluaciones metabólicas. Hemos optado por utilizar el primer estudio metabólico del historial del paciente, debido a que era menos probable que el paciente no se hubiera sometido a tratamiento médico, ni a recomendaciones dietéticas que pudieran alterar los valores del análisis de orina de 24 horas.
- A pesar de demostrar la equivalencia del test de la furosemida con el patrón oro (test de sobrecarga ácida), no hemos realizado una comparación directa entre ambos test. Este probablemente hubiera aportado más validez al test utilizado en este estudio.
- El estudio realizado es unicéntrico, si se dispusiera de mayor tamaño muestral y el estudio se hubiera realizado también en otros centros se podría atribuir mayor solidez a los resultados de nuestro trabajo.
- Las variables recurrencia y bilateralidad son unas variables obtenidas a partir de pruebas de imagen (ecografía, radiografía o TC) y el historial clínico del paciente, es decir, retrospectivas. Disponer de un TC al inicio del estudio y posteriormente realizar nuevos TCs de seguimiento, dispondríamos de datos más fiables en cuanto a bilateralidad y recurrencia. Del mismo modo, podríamos evaluar la importancia y evolución de las calcificaciones papilares tipo II observadas en el TC (93) en los pacientes con ATRD.
- Muchos pacientes de este estudio han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas endoscópicas, no obstante, no disponemos de la imagen endoscópica de la papila, lo cual podría demostrar con más fuerza la

importancia e implicación de las calcificaciones tipo II (plug papilar) en los pacientes con ATRD.

- No disponemos de un cuestionario que evalúa la dieta de los pacientes. Este hecho podría aportar luz a la implicación de la dieta en pacientes formadores de cálculos de fosfato cálcico, y en pacientes con ATRD.
- No disponemos de un dato aproximado de la edad de debut de enfermedad litiásica de los pacientes. Si se recogiera en la primera consulta de urología este dato, probablemente podríamos establecer con más seguridad, que el debut temprano (< 30 años) de enfermedad litiásica es un indicador de riesgo de ATRD.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- 1- La prevalencia de ATRD en pacientes con cálculos de fosfato cálcico no infecciosos (COM/COD + HAP, HAP y Brushita) y pH urinario ≥ 6 es del 35'2 %, utilizando el test de la furosemida.
- 2- La duración del test de la furosemida se puede reducir de 3 horas a únicamente 4 micciones tras la administración de furosemida, ya que todos los pacientes con diagnóstico de no-ATRD presentan un pH < 6 en la cuarta micción.
- 3- No existen diferencias de género en los pacientes con ATRD, a pesar de que en la población general exista una mayor prevalencia de litiasis en hombres.
- 4- Los sujetos con ATRD, en el momento del estudio, presentan una edad más temprana (40'37 años) en comparación con los sujetos del grupo no-ATRD (49'85 años).
- 5- Los pacientes del grupo de ATRD presentan una afectación litiásica bilateral mayor que los pacientes del grupo no-ATRD.
- 6- Los pacientes del grupo ATRD presentan mayor recurrencia de episodios litiásicos que los pacientes del grupo no-ATRD.
- 7- Los pacientes del grupo de ATRD presentan proporcionalmente mayor número de cálculos de brushita y HAP en comparación con los pacientes del grupo no-ATRD.
- 8- Los cálculos de fosfato cálcico de los pacientes con ATRD y sin ATRD, no muestran diferencias morfológicas significativas. Ello puede atribuirse a que probablemente, los pacientes estudiados presentan ATRD Incompleta que cursa con pH urinarios <7.

- 9- Existe una mayor concentración de calcio en orina de 24 horas en los pacientes del grupo de ATRD en comparación con el grupo no-ATRD.
- 10- Existe una menor concentración de citrato potásico en orina de 24 horas en el grupo de ATRD en comparación con el grupo de no-ATRD.
- 11- La concentración de potasio plasmático es menor en el grupo de ATRD que en el grupo de no-ATRD.
- 12- Se ha planteado que la alta sobresaturación de sales cálcicas y la baja concentración de citratos en el túbulo distal, pueden provocar la formación de calcificaciones tipo II (plug tubular). Debido a la presencia de hipercalciuria e hipocitraturia en los pacientes con ATRD, se requieren nuevos estudios para determinar la importancia de las calcificaciones tipo II (plug tubular), observadas mediante endoscopia o TC, en pacientes con ATRD.
- 13- Este trabajo define a un grupo de pacientes con alta probabilidad de padecer ATRD, las características son: edad joven, historia de afectación litiásica bilateral, historia de recurrencia litiásica, cálculos de fosfato cálcico (sobre todo de HAP y Brushita), alta concentración de calcio en orina, hipocitraturia y bajo potasio plasmático.
- 14- La ATRD es muy prevalente en una población seleccionada de pacientes litiásicos, en muchas ocasiones de la práctica clínica no se llega a su diagnóstico. Definir un grupo de pacientes que con más probabilidad de padecer ATRD puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad. Conocer la ATRD en un paciente supone que reciba un tratamiento preventivo específico de sus litiasis urinarias.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63(5):1817–23.
2. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–5.
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12(2–3):e86-96.
4. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of Urolithiasis in Asymptomatic Adults: Objective Determination Using Low Dose Noncontrast Computerized Tomography. *J Urol.* 2010;183(3):1017–21.
5. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(1):146–52.
6. Sánchez-Martín F.M. Esquena S., Segarra J., Rousaud F., Martínez-Rodríguez R., et al. MF. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007;31(5):511–20.
7. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martin M, et al. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands community. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(2):145–50.
8. Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int.* 1995;48(3):876–86.
9. Daudon M, Bader CA JP. Urinary calculi: Review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microcopy Int.* 1993;7(3):1081–106.
10. Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta.* 2002;322(1–2):29–36.
11. Johnson CM, Wilson DM, O’Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: A 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 1979;16(5):624–31.
12. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL GM. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: An Update. *Int Braz J Urol.* 2006;32(5):589.
13. Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Grases F, Conte A, Pizá P, et al. Type of renal calculi: Variation with age and sex. *World J Urol.* 2007;25(4):415–21.
14. Pieras E, Costa-Bauzá A, Ramis M, Grases F. Papillary and nonpapillary calcium oxalate monohydrate renal calculi: comparative study of etiologic factors. *ScientificWorldJournal.* 2006;6:2411–9.

15. Pearle MS, Antonelli JA LY. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. 11th editi. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW PC, editor. Philadelphia; 2016. 1170-99 p.
16. Umekawa T, Iguchi M, Kurita T. The effect of osteopontin immobilized collagen granules in the seed crystal method. *Urol Res.* 2001;29(4):282–6.
17. Fasano JM, Khan SR. Intratubular crystallization of calcium oxalate in the presence of membrane vesicles: An in vitro study. *Kidney Int.* 2001;59(1):169–78.
18. Coe, Fredric L., Joan MD, Parks JH AJ. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1141–52.
19. AE B. Primary Hyperparathyroidism. *J Urol.* 1989;141:723–8.
20. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet.* 1998;352(9124):306–11.
21. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)2D-24 hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):649–57.
22. Zerwekh JE, Hughes MR, Reed BY, Breslau NA, Heller HJ, Lemke M, Nasonkin I PC. Evidence for normal Vitamin D receptor Messenger ribonucleic acid and genotype in absorptive hypercalciuria. *JCE M.* 1995;80(10):2960–5.
23. Frick KK. Molecular Mechanisms of Primary Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1082–95.
24. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D’Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):963–86.
25. Van den Berg CJ, Harrington TM, Bunch TW, Pierides AM. Treatment of renal lithiasis associated with renal tubular acidosis. Vol. 20, *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983. p. 473–6.
26. Hesse a, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol.* 1999;17(5):308–15.
27. A R. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol.* 1940;44(580).
28. Khan SR, Glenton PA, Backov R, Talham DR. Presence of lipids in urine, crystals and stones: Implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int.* 2002;62(6):2062–72.
29. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron - Exp Nephrol.* 2004;98(2):55–60.
30. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-Based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):2083–92.
31. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall’s plaques and plugs. *Urolithiasis.* 2014;43(1):109–23.
32. Tiselius HG. The role of calcium phosphate in the development of Randall’s

- plaques. *Urol Res.* 2013;41(5):369–77.
33. Evan a P, Lingeman J, Coe F, Shao Y, Miller N, Matlaga B, et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2007;71(8):795–801.
 34. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int.* 2004;66(2):777–85.
 35. Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC, Korinek M, Bergstralh EJ, et al. Re: Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. *J Urol.* 2013;190(5):1785.
 36. Sabaté Arroyo X.A., Pieras Ayala E.C., Grases Freixedas F., Tubau Vidaña V., Bauza Quetglas J.L., Guimerá García J. PRP. Relationship of endoscopic lesions of the renal papilla with type of renal stone and 24h urine chemistry. XXXIII EAU Annu Congr Copenhagen. 2018;
 37. Grases F, Söhnel O, Costa-bauza A, Servera A, Benejam J. Urology Case Reports A Case of Randall ' s Plugs Associated to Calcium Oxalate Dihydrate Calculi. *Urol Case Reports.* 2016;7:37–8.
 38. Avendaño LH, Hernando. *Nefrología clínica.* 2008;3:1086.
 39. R. L. Calcium infarction of the kidneys in infants. *Arch Dis Child.* 1935;(10):205–6.
 40. Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifenshtein EC RA. Osteomalacia and late rickets. *Med.* 1946;25(4):339–479.
 41. Pines, KL, Gilbert H. Renal Tubular Acidosis with Osteomalacia. *Am J Med.* 1951;11(3):302–11.
 42. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3691–704.
 43. Laing CM, Toyé AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(6):1151–61.
 44. Caruana RJ VM. The syndrome of distal renal tubular acidosis. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(2):84–99.
 45. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2160–70.
 46. Vanmassenhove J LN. A young woman with recurrent kidney stones: questions on hypokalaemic tubular acidosis. *Nephrol @ Point Care.* 2017;3(1):e9–16.
 47. Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S, Wikstrom B. Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron.* 1980;25(2):96–101.
 48. Halperin ML, Richardson MBA, Bear RA KK. Urine Ammonium: The to the diagnosis of the distal tubular renal acidosis. *Nephron.* 1988;50:1–4.
 49. Batlle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int.* 1986;30(4):546–54.

50. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. *Eur Assoc Urol.* 2015;69(3):475–82.
51. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int.* 2007;71(12):1310–6.
52. Maldonado JE, Velosa JA, Kle RA, Wagoner RD, Holley KE SR. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med.* 1975;58(3):354–64.
53. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: Extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(5):655–61.
54. Davidman M SP. Renal tubular acidosis: A pathophysiologic approach. *Hosp Pract.* 1988;21:77–88.
55. Pelletier J, Gbadegesin R, Staples B. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Rev.* 2017;38(11):537–9.
56. Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1988;34(4):544–55.
57. Bao Y, Wei Q. Water for preventing urinary stones (Review). *Cochrane Libr.* 2012;(6).
58. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155(3):839–43.
59. Siener R, Schade N, Nicolay C, Von Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol.* 2005;173(5):1601–5.
60. Curhan G, Willett WC, Knight E, Stampfer M. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Younger Women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2004;168(8):885–91.
61. Schwartz BF, Schenkman NS, Bruce JE, Leslie SW, Stoller ML. Calcium nephrolithiasis: Effect of water hardness on urinary electrolytes. *Urology.* 2002;60(1):23–7.
62. Robertson WG. Dietary recommendations and treatment of patients with recurrent idiopathic calcium stone disease. *Urolithiasis.* 2016;44(1):9–26.
63. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3225–32.
64. Curhan GC, Walter WC, Rimm EB SM. A prospective Study of dietary calcium and other nutrients and the risk of Symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993;328(3):833–8.
65. Barzel US, Massey LK. Excess Dietary Protein Can Adversely Affect Bone. *J Nutr.* 1998;(January):1048–50.
66. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U NA. Comparison

- of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346(2):1462–71.
67. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary Therapy in Idiopathic Nephrolithiasis. *Nutrition*. 2006;(July):301–12.
 68. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE, Spiegelman D SM. Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and Other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Women. *Ann Intern Med*. 1997;126(7):497–504.
 69. Massey LK. Dietary Salt, Urinary Calcium, and Kidney Stone Risk. *Nutr Rev*. 1995;53(5):131–4.
 70. Robertson, W. G., Peacock M MDH. Prevalence of urinary stone disease in vegetarians. *Eur Urol*. 1982;8:334–9.
 71. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2001;59(1):270–6.
 72. Savage GP, Charrier MJS, Vanhanen L. Bioavailability of soluble oxalate from tea and the effect of consuming milk with the tea. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(3):415–9.
 73. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004;66(6):2402–10.
 74. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM. High dietary magnesium intake decreases hyperoxaluria in patients with nephrolithiasis. *Urology*. 2012;80(4):780–3.
 75. Desmars J.F. TR. Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. Effect of magnesium and pH. *Bioch bioph Act*. 1073;313:256–67.
 76. Meyer JL SL. Growth of calcium oxalate crystals. *Invest Urol*. 1975;13(1):36–9.
 77. Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol*. 2013;27(12):1487–92.
 78. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N HK. Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology*. 2004;63(1):7–12.
 79. Graf E, Eaton JW. Antioxidant functions of phytic acid. *Free Radic Biol Med*. 1990;8(1):61–9.
 80. M. M. A study of 520 patients with special reference to the pattern of recurrence. *South African Med journal*. 1957;31(33):824–8.
 81. Grases, F. Simonet M., Prieto M. MJG. Urinary Phytate in Calcium Oxalate Stone Formers and Healthy People. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34:162–4.
 82. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. *J Urol*. 2015;194(3):812–9.
 83. Grases F., Isern B., Sanchis P., Perello J., Torres J. C-BA. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. *Front Biosci*. 2007;12(1):2580–7.

84. Saw NK, Chow K, Rao PN, Kavanagh JP. Effects of Inositol Hexaphosphate (Phytate) on Calcium Binding, Calcium Oxalate Crystallization and In Vitro Stone Growth. *J Urol.* 2007;177(6):2366–70.
85. Grases F, Ramis M, Costa-Bauzá A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. *Urol Res.* 2000;28(2):136–40.
86. Nicar MJ, Hill K, Pak CYC. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res.* 1987;2(3):215–20.
87. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 1986;30(3):422–8.
88. Morris RC. Alkali Therapy In Renal Tubular Acidosis: Who Needs It? *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2186–8.
89. Preminger GM, Khashayar S, Skurla C PC. Prevention of recurrent Calcium Stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *Journal of Urology;* 1985. p. 20–3.
90. Oesther P.J, Hansen A.B. RH. Screening Renal stone formers for distal tubular acidosis. *Br J Urol.* 1989;63:581–3.
91. Shavit L, Chen L, Ahmed F, Ferraro PM, Moochhala S, Walsh SB, et al. Selective screening for distal renal tubular acidosis in recurrent kidney stone formers: Initial experience and comparison of the simultaneous furosemide and fludrocortisone test with the short ammonium chloride test. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1870–6.
92. Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, et al. Furosemide/fludrocortisone test and clinical parameters to diagnose incomplete distal renal tubular acidosis in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1507–17.
93. Krambeck A. E., Lieske J. C., Li X, Bergstralh E, Rule A, Holmes D, McCollough M VT. Currente computed tomography techniques can detect duct of Bellini Plugging but not Randall's plaques. *Urology.* 2013;82(2):301–3016.
94. Dessombz A, Letavernier E, Haymann JP, Bazin D, Daudon M. Calcium phosphate stone morphology can reliably predict distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 2015;193(5):1564–9.
95. Pieras E, Ruiz J, Vicens A, Frontera G, Grases F, Pizá P. Análisis multivariante de factores predictivos de evolución en litiasis renal. *Actas Urol Esp.* 2012;36(6):346–51.
96. Kang HW, Seo SP, Kwon W, Woo SH, Kim WT, Kim Y, et al. Distinct Metabolic Characteristics and Risk of Stone Recurrence in Patients With Multiple Stones at the First-time Presentation. *Urology.* 2014;84(2):274–8.
97. Ben Halim M, Bash-Agha I, Elfituri O, Turki M HA. Childhood urolithiasis in north-western Libya. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(1):162–70.
98. Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. La acidosis tubular renal distal: Una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones.

- Nefrologia. 2013;33(3):289–96.
99. Carballido CF, Salazar JRG De, Soler GS, Casano VJ, Martín R. Síndrome de Sjögren Primario. In: Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. 2008. p. 133–60.
 100. Kwong T, Robinson C, Spencer D, Wiseman OJ, Frankl FEK. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic : is the dipstick accurate enough ? Urolithiasis. 2013;41:129–32.
 101. Grases F, Rodriguez A, Berga F, Costa-Bauza A, Prieto RM, Burdallo I, et al. A new device for simple and accurate urinary pH testing by the Stone-former patient. Springerplus. 2014;3(1):1–5.
 102. Arampatzis S, Röpke-Rieben B, Lippuner K, Hess B. Prevalence and densitometric characteristics of incomplete distal renal tubular acidosis in men with recurrent calcium nephrolithiasis. Urol Res. 2012;40(1):53–9.
 103. L N. Trastornos hereditarios del magnesio revelan nuevas proteínas comprometidas en su transporte renal. Nefrologia. 2008;28:549–53.
 104. Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. Urol Res. 2006;34(2):131–3.
 105. Mortensen JT, Schultz A, Østergaard AH. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. Int Urol Nephrol. 1986;18(3):265–9.
 106. Borghi L, Meschi T, Guerra A NA. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, Indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22(61):78–86.