

Tratamiento médico de la nefrolitiasis

Dres. José E. Ventura, Ben Szpinak, Juan Fernández, Inés Olaizola, Walter Gauronas

Palabras clave:
Nefrolitiasis – Terapia
Cálculos renales – Terapia

El objetivo del tratamiento es anular o reducir la recurrencia de la nefrolitiasis por medio de la disminución de las saturaciones urinarias. El tipo químico de algunos cálculos (ácido úrico, struvita, cistina) dirige la elección del tratamiento, pero en la más frecuente nefrolitiasis cálcica (87%) es la alteración metabólica causal la que muestra el objetivo terapéutico.

Las tiazidas aumentan la reabsorción tubular de calcio y disminuyen la calciuria. Con dosis habitualmente menores que las necesarias para el tratamiento de los edemas, la hipercalciuria ($\bar{x}=347 \pm 98$ mg/día) se corrigió ($\bar{x}=149 \pm 52$ mg/día), con escasos efectos colaterales; la disminución de la saturación urinaria en sales cálcicas evita la recurrencia. La dieta hiposódica coadyuva con el tratamiento, la dieta hipocálcica es inoperante. La hiperuricosuria se controla con allopurinol (de $\bar{x}=1.048$ mg/día a $\bar{x}=397$ mg/día). Cuando la $H U_u$ es menor de 1 g/día puede utilizarse sólo el tratamiento con alcalinizantes para mantener el pH urinario (pH_u) entre 6.3 y 6.8, lo que disminuye la proporción de ácido úrico no disociado. La dilución urinaria conseguida con el aumento de las ingestas de líquidos es un recurso auxiliar útil en todos los casos.

Dr. José E. Ventura
Prof. Agreg. Nefrología. Fac. de Medicina.
Inés Olaizola, Ben Szpinak, Juan Fernández
Asistentes del Centro de Nefrología. Fac. de Medicina.
Walter Gauronas
Médico Postgrado de Nefrología.

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

INTRODUCCION

El tratamiento de la enfermedad litiásica empieza por los cálculos presentes y la morbilidad que producen, que son el problema inmediato del paciente. La extirpación por cirugía o la espera de su migración y expulsión espontáneas, el tratamiento de las manifestaciones del episodio litiásico pertenecen al campo de acción del urólogo. Nuevas tácticas quirúrgicas y procedimientos de desintegración del cálculo se han desarrollado actualmente.

El objetivo en la policlínica Nefrourológica (PNL) es evitar la recurrencia de los cálculos, y complementar aquel tratamiento; esa finalidad a largo plazo, se le hace explícita al paciente en la primera consulta.

La recurrencia se evita actuando en distintos niveles de la cadena patogénica. Una enfermedad conocida (vg. hiperparatiroidismo (HPT) 1ario) o un trastorno metabólico primario (vg. hipercalciuria idiopática) modifican las cualidades físico-químicas de la orina: se elevan algunos productos de actividad iónica (vg. por aumento de la concentración, por cambios de pH_u) o disminuyen áreas metaestables de la solución urinaria rebajando el producto de formación cristalina (vg. por déficit de inhibidores). El reconocimiento de estos factores permite aplicar el tratamiento específico en cada caso. En la práctica de una policlínica no son necesarias las costosas y complejas medidas de los grados de saturación o inhibición (Roberston 1976); el estudio de las alteraciones metabólicas identifica aceptable-

mente los factores de riesgo litiásico que deben tratarse.

A veces con el simple dato del tipo químico del cálculo (ácido úrico puro, struvita o cistina) se determina la terapéutica. La cristalización úrica proviene de la concentración elevada de ácido úrico en la orina, particularmente de la forma no disociada (en orinas ácidas); el fenómeno se controla con allopurinol para disminuir la uricosuria, y con álcalis para aumentar en la orina la proporción de uratos solubles. La cristalización de las sales de fosfato amónico magnésico se produce por el aumento de su saturación en la orina favorecido por determinadas infecciones bacterianas; los antibióticos adecuados y la supresión de factores urológicos que predispongan a la infección evitan la reaparición de esos cálculos. La cristalización de la cistina se impide disminuyendo su concentración: la poliuria y la alcalinización de la orina suelen ser suficientes, y rara vez se recurre al uso de la d-penicilamina.

Desafortunadamente estos cálculos son la minoría. El 87% de los pacientes tiene litiasis cálcica y sus mecanismos de formación no son a priori evidentes. Los factores que aumentan la saturación urinaria por sales de calcio pueden ordenarse en dos grupos:

- 1) Factores Metabólicos o de origen fisiopatológico, que son:
 - La hipercalciuria.
 - La hiperoxaluria, que aumenta la saturación por

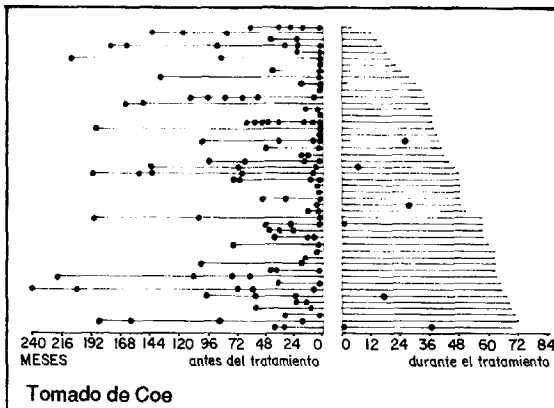


Figura 1

Formación de cálculos antes y durante el tratamiento de la alteración metabólica (tomado de COE, F 1977). Cada paciente se muestra como una línea horizontal, y los cálculos nuevos por puntos.

oxalato de calcio.

- La hipocitraturia, que desinhibe la actividad iónica de los sistemas cristalinos con calcio.
- La tendencia a la alcalinidad urinaria, que incrementa la saturación por el fosfato de calcio.
- La hiperuricosuria, que por el aumento de la cantidad de urato de sodio frena la acción de los inhibidores de la cristalización oxalato-cálcica, y por la formación de cristales úricos puede nuclear cálculos mixtos por epitaxis; factores nutricionales suelen agravar este trastorno metabólico.

2) Factores Dietéticos, llamados ambientales (Pak) o culturales (Coe), que son:

- El escaso volumen de líquidos en la dieta, que determina oliguria y alta concentración de los solutos.
- Dieta rica en purinas, que aumenta la uricosuria y acidifica la orina, lo que origina litiasis cálcica con más frecuencia que úrica (ver *Alteraciones metabólicas de la nefrolitiasis*).
- Dieta rica en cloruro de sodio, que eleva la natriuria y paralelamente la calciuria y el urato de sodio urinario.
- Dieta rica en proteínas de origen animal, que aumenta la fosfaturia y la saturación urinaria por fosfato de calcio.
- Dieta rica en residuos ácidos, cuya hipersulfaturia disminuye la descarga de citratos en la orina.

El tratamiento de estos factores detiene los mecanismos de la cristalización cálcica (Smith 1976) (Pak 1981).

La eficacia del tratamiento médico se valora para la modificación obtenida en la recurrencia (figura 1). Pak consigue reducirla en 88% de sus pacientes, y según el tipo de alteración metabólica entre 70 y 91% de los casos tratados cesaron definitivamente de formar nuevos cálculos. La experiencia de Preminger (1985) enseña que el tratamiento puede disminuir la recurrencia

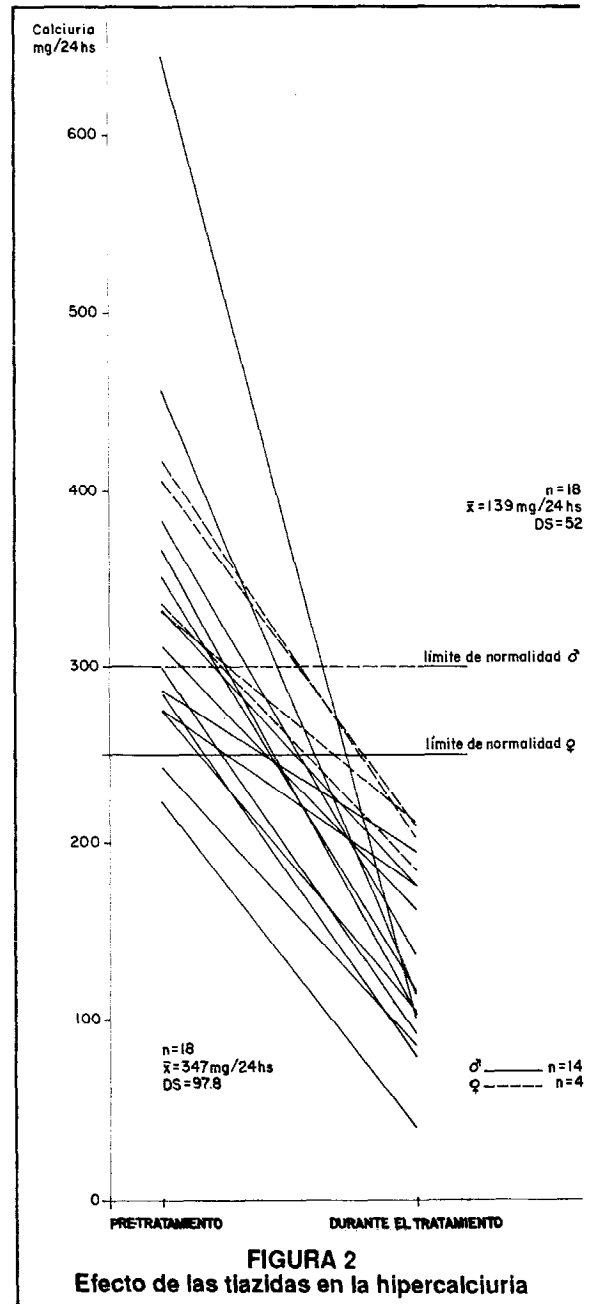


FIGURA 2 Efecto de las tiazidas en la hipercalciuria

en más del 95% y anularla en 75% de los pacientes; en ese estudio sólo 2% debieron ser intervenidos quirúrgicamente por recidiva litiasica en 4 años de tratamiento médico, mientras 58 a 69% habían sido operados por nuevos cálculos en ese período.

EL TRATAMIENTO POR MODIFICACIONES EN LA DIETA

Si se aumenta el volumen de los líquidos bebidos, la orina diluida rebaja su grado de saturación de sales. Este es posiblemente el recurso dietético más eficaz, útil en todos los casos (Jardin 1981, Ullman 1981). De-

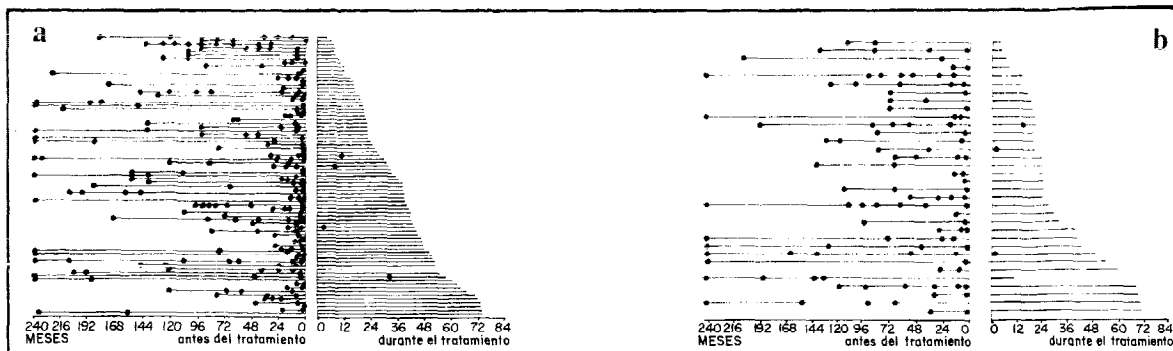


Figura 3
Formación de cálculos cálcicos antes y durante el tratamiento de la hipercalciuria definida (A) y de la marginal (B) con tiazidas. (Tomado de COE F, 1977).

be recordarse, sin embargo, que ello no modifica el pH de la orina pues la dilución de los protones es equivalente a la de las bases, dentro de los márgenes fisiológicos de la dilución. La diuresis debe superar 2 l/día y es deseable que aumente en las 4 horas siguientes a las comidas, período con mayor riesgo de supersaturación. Esta simple medida disminuye la recurrencia litiasica; Smith (1983) encontró que sólo 37% de los pacientes formaron nuevos cálculos durante 10 años de observación de este tratamiento

Es una noción intuitiva que regímenes pobres en calcio pueden ser útiles en la litiasis cálcica, porque disminuyen la calciuria. Para ello deberían aportar menos de 400 mg/día, lo que no es fácil conseguir por las limitaciones que impone la dieta. Estarían justificados sólo en la hipercalciuria considerada de origen absorptivo, situación ésta infrecuente y de demostración incierta (ver *Alteraciones metabólicas de la nefrolitiasis*); en cambio, en la pérdida de calcio de causa renal arriesgan inducir un balance cálcico negativo. Tales regímenes al disminuir el calcio disponible en la luz intestinal facilitan la absorción de los oxalatos y aumentan la oxaluria, por lo que estas dietas también deben excluir alimentos que aportan oxalato si se quiere disminuir eficazmente la saturación urinaria por oxalato de calcio (Hayashi 1975).

Bogado (1988) evaluó el posible beneficio de una dieta hipocálcica en 23 pacientes formadores de cálculos de oxalato de calcio, en los que cuantificó la saturación urinaria mediante el cálculo del producto de actividad con un programa de computación iterativo. Cuando la dieta neutra y restringida en sal cambió de un contenido de calcio de 1.200 mg/día a otro de 400 mg/día, en dos semanas consecutivas, se encontró: descenso de la calciuria, aumento de la concentración urinaria de oxalato y ningún cambio significativo del producto de actividad.

En 20 pacientes hipercalciúricos que se sometieron durante un lapso medio de 2.8 años a una dieta con abundante agua y restringida simultáneamente de calcio y de oxalato, hubo una disminución de 56% de la recurrencia litiasica comparada con la previa al trata-

miento; un resultado mejor (reducción de 79% en la recurrencia) se obtuvo en un grupo similar tratado sólo con tiazidas (Wilson 1983). En la PNL no prescribimos dietas hipocálcicas y solamente se indagaron posibles excesos (dos pacientes se medicaban con vitamina D y suplementos de calcio), en cuyo caso se contraindicaron; no hemos observado nefrolitiasis vinculable al síndrome de abuso de leche y alcalinos.

Particular importancia tiene, en cambio, el contenido de sal de la dieta cuando se busca disminuir la calciuria. La ingesta hiposódica determina una baja excreción urinaria de sodio y de calcio. A la inversa, el exceso de sal facilita la hipercalciuria y antagoniza el efecto hipocalciúrico de las tiazidas (Brickman 1972). El paciente tratado con esta medicación debe limitar el cloruro de sodio a 3 o 4 g/día y estabilizarse en ese régimen.

Las ingestas ricas en purinas y proteínas de origen animal son una comprobación habitual en los pacientes que tienen hiperuricosuria o gota o ambas; su restricción está indicada y disminuye el riesgo de litiasis, pero no es sencillo mantener dietas que imponen alterar hábitos incorporados. Sólo en 2 de los 49 casos con trastornos del ácido úrico confirmamos, por encuesta nutricional, un cambio definido en la dieta. El tratamiento debe complementarse casi siempre con allupurinol.

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio (Lamberg 1959). Este efecto se utiliza para tratar la HCa_u en la litiasis cálcica desde 1965 (Yendt). La disminución de la calciuria, que aparece al 5° o 6° y se mantiene mientras dure el tratamiento, se explica porque la deplección leve y crónica de volumen extracelular producida por las tiazidas estimula la reabsorción tubular proximal de cloruro de sodio, agua y calcio (Suki 1973); además se ha probado que las tiazidas promueven directamente la reabsorción de calcio en el túbulo distal (Costanzo 1978).

Dieciocho de nuestros pacientes con litiasis cálcica (16 con HCAu idiopática 2 con NL idiopática) reciben tiazidas en dosis que están entre 25 y 100 mg/día. En la figura 2 se muestran sus valores de calciuria antes del tratamiento y durante el curso del mismo, por lapsos extendidos entre 2 meses y 1 año. En todos los casos se produjo la disminución de la excreción diaria de calcio, y se normalizó en los pacientes con HCAu idiopática. La variación de los promedios fue: desde 347 ± 98 mg/día a 139 ± 52 mg/día. Yendt (1978) con 100 mg de hidroclorotiazida (50 mg 2 veces al día) mantuvo las calciurias alrededor de 150 mg/día durante todo el lapso de tratamiento. Con la mitad de esta dosis Scholz (1982) observó en 51 pacientes y durante 1 año un descenso promedio desde 249 mg/día a 153 mg/día del calcio urinario.

Junto al freno de la excreción renal, las tiazidas podrían disminuir la absorción intestinal de calcio (Ljunghall 1980), (Ehrig 1974), o no la modificarían (Yendt 1978). La posible existencia de los tipos absorbivo y renal de la HCAu no condiciona el uso de esta medicación: en la presunta forma inicialmente absorbiva el tratamiento prolongado con tiazidas, al disminuir la calciuria, no ha provocado nunca un balance positivo de calcio, reconocible por la calcificación de partes blandas o por osteosclerosis. En el hueso las tiazidas parecen enlentecer algo el "turnover" mineral (Harrison 1971) y la hidroxiprolinuria disminuye (Yendt 1970)

El descenso sostenido de la calciuria rebaja la saturación urinaria por oxalato de calcio (Woefel 1977) y detiene la cristalización. A esto coadyuvan el aumento del zinc y el pirofosfato urinarios (inhibidores) y la disminución de la absorción intestinal de oxalatos (Cohanin 1976), por efectos también de las tiazidas. La citraturia y el magnesio en la orina no presentan, en cambio, modificaciones consistentes.

La disminución de la recurrencia litiásica es evidente durante los tratamientos con tiazidas de la HCAu idiopática definida y de la marginal (figura 3), y demuestra su eficacia. Sutton (1984) en una excelente revisión de 8 estudios efectuados entre 1977 y 1983 concluye que las tiazidas pueden reducir la recurrencia al 10% o menos de la tasa de reaparición litiásica que había antes del tratamiento. El reconocimiento de una modificación significativa de la actividad necesita de un control de varios años en un grupo suficiente de pacientes, por lo que carecemos, por ahora, de tal comprobación.

Un caso, de alta recurrencia y grave morbilidad, nos demostró en corto plazo la utilidad del tratamiento. La paciente G.C., de 35 años, había producido 17 cálculos de oxalato de calcio en los 3 años previos a la consulta en la PNL, con dolores cólicos renoureterales cuya magnitud y frecuencia casi diaria la invalidaban para todo trabajo y que la obligaron a domiciliarse en la vecindad de su mutualista y consumir altas dosis de analgésicos; el promedio de la calciuria era 534 mg/día (11 mg/kg de peso corporal). El tratamiento con hidroclorotiazida (100 mg/día) abatió la calciuria (figura 2), redujo la actividad (1 cálculo nuevo en 3 años de tra-

tamiento) y extinguió los dolores; la paciente se ha casado y trabaja.

La medicación crónica con tiazidas puede traer efectos colaterales indeseables: hiperuricemia y crisis de gota, hiperglicemia, deplección de potasio y potenciación de arritmias cardíacas, dislipemia, posible predisposición a ateromas. Su indicación por tiempo indefinido debe balancear estos riesgos con el beneficio buscado. Como la recurrencia, con ser muy probable, no es obligada, Coe propone no dar tiazidas en pacientes muy jóvenes que han formado sólo un cálculo. Su empleo está bien indicado, en cambio, si el enfermo tiene alta actividad litogénica (o si ya ha sido operado por sus cálculos, o presenta nefrocalcinosis (Yendt 1978). Creemos que la existencia de cualquier complicación de la nefrolitiasis requiere la prevención farmacológica de la recurrencia. Ullmann (1981) indica tiazidas en todo paciente con litiasis cálcica y una recurrencia, o si tiene litiasis bilateral, riñón único, antecedente de cirugía por litiasis, o malformación urológica predisponente.

Distintos regímenes de tratamiento se han usado: hidroclorotiazida 50 mg dos veces al día (Yendt 1978); triclormetiazida 2 mg dos veces al día (Coe 1977), que equivale a 33 mg de hidroclorotiazida; clortalidona 100 mg 3 veces por semana (Lockfeer 1977); bendroflumetiazida 5 mg por día (Ahlstrand 1981); metolazona de 2.5 a 10 mg por día (Cunningham 1982). Maschio (1981) utiliza hidroclorotiazida (25 mg) con amiloride (2.5 mg) dos veces por día. En la PNL, salvo en un paciente que debió recibir metolazona por hipersensibilidad idiopática a la hidroclorotiazida, se indica esta última en dosis entre 25 y 100 mg en una toma diaria, o la combinación de hidroclorotiazida y amiloride. Las dosis de tiazidas útiles para rebajar la calciuria son casi 1/3 de las usualmente necesarias para el tratamiento de los edemas. La asociación de amiloride es aditiva para el efecto hipocalciúrico (Leppla 1983) y se opone a la hipotasemia y la tendencia a la alcalosis que pueden causar las tiazidas. El amiloride promueve la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal, en un segmento posterior al que responde a las tiazidas.

No son útiles los diuréticos que actúan en el asa de Henle, como la furosemida, porque aumentan la calciuria por disminución de la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa; tampoco se usa el triamtirene, cuyo metabolito 6-p-hidroxitriamtirene es cristalizante y puede ser un núcleo litiásico (Ettinger 1979).

De 21 pacientes que tratamos con tiazidas 7 tuvieron algún signo de intolerancia: en 3 hipotensión arterial, en 2 hipotasemia, en los restantes astenia física o alergia cutánea. Esto se corrigió con la disminución de la dosis sin suspender las tiazidas, salvo en el caso con alergia en que se la sustituyó por metolazona; la hipotasemia se normalizó con la asociación de amiloride.

El uso de las tiazidas nos ha planteado algunos problemas clínicos particulares. En un caso (CA, pacien-

te N⁴ con HPT 1') antes de llegar al diagnóstico de su enfermedad endócrina, la administración de tiazidas para su hipercalcemia produjo una elevación persistente del calcio plasmático. Este hecho reforzó las sospechas de HPT 1'. Las tiazidas tienden por sí a aumentar levemente la calcemia y por lo tanto pueden reducir la secreción de las paratiroides normales (Coe 1973), pero cuando hay una hiperfunción paratiroidea primaria (con calcemias a veces limítrofes) la supresión de la función endócrina no se produce y la suma de efectos (HPT 1' y tiazidas) eleva claramente la calcemia.

En el caso ya referido de la paciente GC, cuya grave HCau (11 mg/kg/día) y severas recurrencias y morbilidad litíasea pudieron corregirse con tiazidas, la comprobación de una gravidez en curso planteó la disyuntiva de proseguir o suspender el tratamiento. Los reequilibrios fisiológicos del embarazo normal contraindican el uso de los diuréticos, pero durante la gravidez la calciuria aumenta regularmente al doble de su valor habitual (243 ± 23 mg/día vs. 121 ± 61 mg/día) en mujeres sanas (Nakagawa 1988). Si bien 9 meses de hipercalcemia pueden ser insuficientes para la formación de un nuevo cálculo, y de hecho las mujeres embarazadas no producen cálculos, la actividad metabólica previa de esta paciente hacía discutible la supresión de las tiazidas. Se sabe que durante el embarazo también aumenta la excreción en la orina de ciertas macromoléculas con acción inhibitoria de la cristalización (glicosaminoglicanos, la glicoproteína de Tamm-Horsfall). En la mujer sana no embarazada los niveles urinarios de la proteína de Tamm-Horsfall son 90.7 ± 6.4 ug/ml; en el curso del embarazo se elevan a 200.5 ± 24.1 , 301.8 ± 26.1 y 249.1 ± 21.6 ug/ml en el 1°, 2° y 3er. trimestres, respectivamente (Nakagawa 1988). Esta proteína impide la agregación de núcleos cristalinos de oxalato de calcio; sus altos niveles en la orina durante la gravidez protegen de los cálculos que la HCau podría inducir. La paciente G.C., sin tiazidas, cursó el embarazo asintomática.

Los tratamientos son controlados inicialmente cada 4 o 6 semanas, con la medida de la presión arterial y la cuantificación de calcio y sodio en la orina (el paciente debe limitar el cloruro de sodio de su dieta a 3-4 g/día), y la medida de los valores de potasio, sodio, calcio y ácido úrico en la sangre. Probadas la tolerancia y eficacia de las tiazidas los controles se distancian por lapsos mayores.

A veces a pesar de un tratamiento bien cumplido, reaparece un cálculo de calcio. La recurrencia puede deberse a la coincidencia de infección urinaria, o de una hiperuricosuria asociada no corregida con allopurinol, o la existencia de riñones esponja-medular (Yendt 1978) u otra malformación urológica; a veces la hipercalcemia no está suficientemente descendida: Strauss (1982) afirma que cuando la calciuria persiste superior a 2.5 mg/kg/día durante el tratamiento con tiazidas, hay 50% de probabilidades de recurrencia, sobre todo cuando el último cálculo se formó en el año anterior al comienzo de la medicación.

La duración de un tratamiento preventivo de la litiasis

no está definida. Algunos han sugerido que al cabo de años sin recurrencia cabe interrumpirlo para observar la posible reaparición del trastorno metabólico y revisar su magnitud, y decidir entonces sobre la continuidad o suspensión de la medicación con tiazidas.

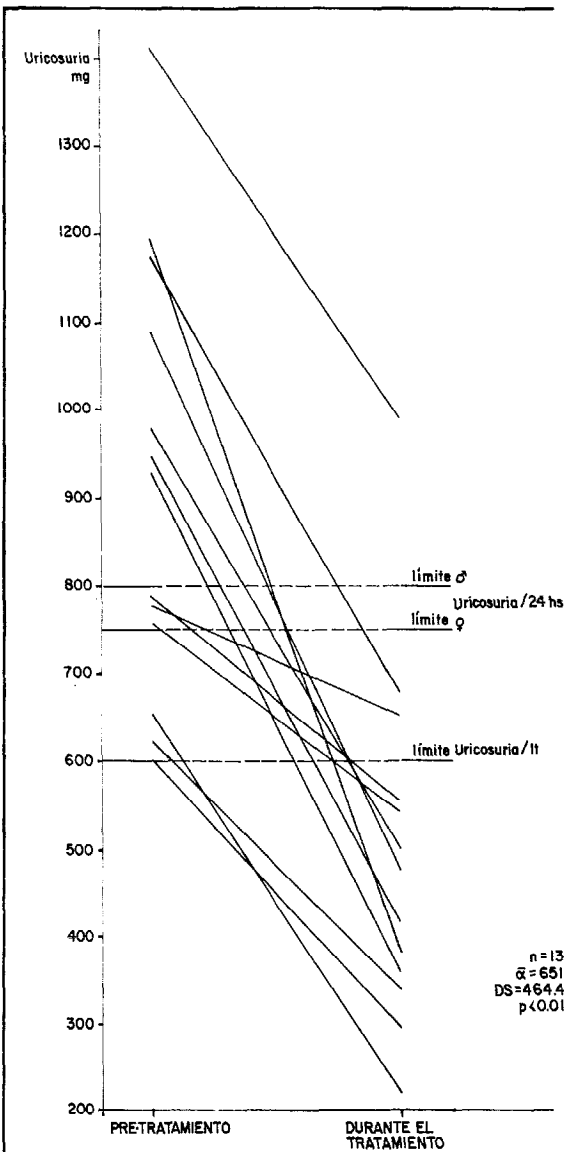
Hay otros fármacos capaces de disminuir la calciuria. El fosfato de celulosa es un intercambiador catiónico no absorbible que, administrado por vía oral, canjea su sodio por calcio en la luz intestinal y se excreta en las heces, sustrayendo calcio a la absorción. Si bien puede disminuir la hipercalcemia y sería el recurso de elección para la forma de origen absortivo, conlleva el mismo problema de las dietas hipocálcicas: se facilita la absorción de oxalatos y aumenta la oxaluria hasta 2 y 3 veces el valor pretratamiento. Parece descender además la excreción urinaria de magnesio (inhibidor), todo lo cual explicaría su poca utilidad preventiva de la recurrencia (Blacklock 1974, Backman 1980).

Como la prostaglandina E₂ tienen propiedades calciúricas se ha sugerido que los inhibidores de su síntesis pueden ser eficaces en el tratamiento de la hipercalcemia. Rao (1983) ha iniciado un ensayo con flurbiprofen para el control de la recurrencia en la litiasis cálcica.

EL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL ACIDO URICO

Quando se descubre un trastorno es este metabolismo, el tratamiento debe manejar tres variables: la uricosuria (U_u), la diuresis y la acidez urinaria (pH_u). No siempre hay hiperuricosuria (HU_u), en valores absolutos de 24 horas o relativa a un litro de orina; a veces es el pH_u mantenido en valores muy bajos, que determina el aumento de la concentración del ácido úrico no disociado, poco soluble. Estos perfiles resultan de hábitos de nutrición o de factores metabólicos o de ambos (ver *Alteraciones metabólicas de la nefrolitiasis*). El tipo metabólico rige la elección del plan de tratamiento, cualquiera sea el cálculo formado: de ácido úrico puro cálcico o mixto.

Si el paciente tiene nefrolitiasis úrica con valores de U_u no elevados y sin una exagerada acidez urinaria (este subgrupo se ha denominado litiasis úrica idiopática), se buscará aumentar la diuresis a volúmenes entre 2.5 y 3 litros por día. Cuanto mayor es la diuresis, menores son la saturación urinaria y el riesgo de litiasis. Hemos observado dos pacientes litíaseas que limitaban el agua de su dieta para mantenerse en oliguria "necesaria" para su desempeño laboral. La ingestión de líquidos debe ser mayor de 3 litros en el día para asegurar la dilución urinaria, y puede aumentarse en épocas calurosas o si se hacen trabajos físicos pesados. Esta simple medida es un recurso poderoso para prevenir la recurrencia, pero el paciente debe estar informado y motivado para cumplirla, y consumir los tipos de líquido más afines a sus gustos (con exclusión del alcohol).



\bar{x} = Diferencia promedio.

Figura 4
Efecto del allopurinol en la hiperuricosuria.

Si el paciente tiene concentraciones de ácido úrico no disociado mayores de 100 mg por litro de orina, como consecuencia de su U_U en función del pH_U , la alcalinización de la orina es un recurso terapéutico eficaz. Con pH_U mantenido alrededor de 6.5 no es fácil la formación de cristales porque el ácido úrico no disociado permanece en concentraciones inferiores al umbral del riesgo (figura 14 de *Alteraciones metabólicas de la nefrolitiasis*), siempre que la U_U no sea muy elevada (menor de 1g/día) y que la diuresis supere 1.5 l/día (Levinson 1980). Este autor propone como objetivo la obtención de pH_U regularmente mayores de 6. Para ello se indica la ingestión (promedio) de 0.5 a 1 mEq. de base por kilo de peso corporal por día, la que se re-

parte en 5 dosis en caso de tomar bicarbonato de sodio. Las dos últimas dosis se ingieren juntas antes del período de sueño (ayuno) nocturno. La administración de bicarbonato tiene algunas desventajas: muchas dosis, aporte de sodio (lo que contraindica su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca), aumento de la calciuria (por aumento de la natriuria); a veces produce molestias gastro-intestinales. Si bien inhibe la formación de cálculos úricos porque aumenta su solubilidad, la alcalinización urinaria puede complicarse con el desarrollo de litiasis cálcica, tanto de fosfato de calcio (brushita) (Pak 1969), como de oxalato, sobre todo si el pH_U se sitúa encima de 7. Estos inconvenientes se evitan con el uso de sales de citrato para alcalinizar la orina. El citrato de potasio es superior al de sodio: aumenta igualmente el pH_U (efecto buscado) pero disminuye la calciuria, y el aumento de la citraturia (inhibidor) puede prevenir la complicación con litiasis cálcica mejor que el citrato de sodio; el estudio de los efectos del citrato de potasio en la cristalización urinaria muestra que disminuye la saturación por oxalato de calcio y eleva su producto de formación (incremento de la actividad inhibitoria) (Sakhaee 1983). Con dosis de 20 mEq 3 veces por día el pH_U se estabiliza entre 6,3 y 6.8. Con estos valores puede obtenerse además la reducción del tamaño de los cálculos úricos presentes, siempre que excesos de alcalinidad no hayan precipitado sales cálcicas sobre esos núcleos. La eficacia de la alcalinización depende su estabilidad entre márgenes de pH_U de 6.3 a 6.8 y de la posibilidad de vigilarlo. Sólo dos de nuestros pacientes disponen de cintas para un autocontrol colimétrico de su pH_U ; esto se hace al menos diariamente, al levantarse. Es obvio que la prevención de la litiasis será superior si a la alcalinización urinaria se asocia su dilución (piliuria).

Como el 50% de la U_U proviene de las purinas de la dieta, siempre debe hacerse la indicación de restringirlas, precisando qué se debe evitar o disminuir. Pero con la omisión de ciertos alimentos, la dieta suele resultar empobrecida cuantitativamente o, si se hacen sustituciones, cara. En nuestra experiencia pocos pacientes cambian sus hábitos o perseveran en los regímenes propuestos.

El recurso más sencillo y eficaz para corregir la HU_U es la medicación con allopurinol. Este es un isómero de la hipoxantina (4 hidroxipirazolo [3,4-d] pirimidina) que compite con las bases purínicas como sustrato de la enzima xantina oxidasa, lo que limita la producción de ácido úrico. El producto de su oxidación enzimática es el oxipurinol, que a su vez inhibe la acción de la xantina oxidasa. La uricemia y la uricosuria disminuyen en relación con la dosis de allopurinol empleada. Su administración a dosis constante mantiene estable el nivel de la uricemia, lo que demuestra que la acción inhibitoria no decae por efectos inductores sobre la enzima.

En los pacientes con HU_U menor de 1 g/día indicamos primero el plan dietético (hipopurínico y acuoso) asociado con alcalinizantes si los pH_U son persistentemente bajos. Si se obtiene diuresis superiores a 2 l/día y pH_U mayores de 6, y la U_U desciende a valo-

res entre 600 y 800 mg/día, la orina no formará cristales úricos y se anula el riesgo de litiasis. Si no se consiguen esos valores o el paciente se presenta con niveles de HU_u superiores a 1 g/día, indicamos allopurinol. Con dosis entre 100 y 300 mg/día observamos descensos significativos de la U_u en todos los casos (figura 4), excepto en uno con severa sobreproducción que necesitó entre 300 y 600 mg/día.

El allupurinol se administra en una toma diaria, ya que el bajo clearance de su metabolito oxipurinol mantiene el efecto inhibitorio de la enzima por lapsos suficientes. no observamos efectos colaterales de la droga en nuestra corta serie (cefaleas, diarrea, náuseas, vértigo). En un caso tuvo que suspenderse la medicación por un efecto (reacción cutánea de hipersensibilidad) que fue reversible, pero que contraindica el uso ulterior de allopurinol por el peligro de otras formas de toxicidad: dermatitis exfoliativa, vasculitis. Otros efectos tóxicos que deben vigilarse son la agranulocitosis, la hepatitis, la insuficiencia renal.

Dada la eficacia de este tratamiento se ha propuesto su uso de rutina en todas las alteraciones úricas, excluyendo sólo los casos con HU_u leve y baja actividad litogénica, sin actividad litogénica, sin obstrucción urinaria, que pueden ser manejados por las medidas de dieta y alcalinización.

Cuando el trastorno metabólico es mixto: HU_u con HCa_u idiopática, se busca la corrección simultánea de las dos alteraciones, ya que cada una puede originar litiasis. Allopurinol y tiazidas, sin alcalinización y con dieta pobre en purinas, es el plan que seguimos (Coe 1983); en todos esos casos se debe descartar la HCa_u secundaria a enfermedades definidas, pues hemos observado pacientes con HPT 1° o ATR con HU_u asociada.

Cuando la alteración metabólica es secundaria a una enfermedad definida el tratamiento se dirige a ésta: extirpación quirúrgica del tumor paratiroideo (HPT 1°), aporte de alcalinos (ATR). La corrección de la acidosis metabólica en la ATR normaliza la calciuria y previene la litiasis. utilizamos el bicarbonato de sodio, pero iguales beneficios se obtienen con el citrato de potasio, y con la ventaja de aumentar la citraturia (Pre-minger 1985).

En los casos de inmovilización prolongada la HCa_u no es corregible mientras no se recupere adecuadamente la fuerza muscular, aunque se procure una movilización pasiva (Plum 1961). Esta HCa_u puede reducirse con esteroides anabolizantes, que inhiben la hiperactividad de la remodelación ósea (Whedon 1957), y con tiazidas y dieta hiposódica. En estos casos es muy importante el control y tratamiento de las infecciones urinarias, para prevenir la litiasis (Smith 1969).

La nefrolitiasis idiopática plantea el problema del desconocimiento de su alteración causal. Coe (1977) basado en el hecho que en estos pacientes las excreciones "normales" de calcio y ácido úrico urinarios no

evitan la formación de cálculos, propone rebajar esos niveles en lo posible, para disminuir el riesgo. El uso simultáneo de tiazidas y allopurinol ha obtenido resultados positivos (Coe 1977); también con el uso exclusivo de tiazidas (Yendt 1978).

Résumé

Le traitement a pour but anuler ou réduire la récurrence de la néphrolithiase (NL) avec la diminution des saturations urinaires. C'est le type chimique des calculs (acide urique, struvite, cystine) celui que détermine le choix du traitement; cependant, à la NL calcique (87%) qui est la plus fréquente, c'est l'altération métabolique causale celle qui signale l'objectif thérapeutique.

Les tiazides augmentent la réabsorption tubulaire du calcium et diminuent la calciurie. Avec des doses plus petites que celles exigées pour le traitement des oedèmes, la HCa_u ($\bar{x}=347\pm 98$ mg/jour) a été corrigée ($\bar{x}=149\pm 52$ mg/jour) et il y a eu peu d'effets collatéraux; la diminution de la saturation urinaire aux sels calciques évite la récurrence. La diète hyposodique aide, la diète hypocalcique ne sert pas. La HU_u est contrôlée avec du allopurinol (de $\bar{x}=1.048$ mg/jour à $\bar{x}=397$ mg/jour). Lorsque la HU_u est de moins de 1 g/jour, le traitement avec des alcalifiants suffit pour maintenir le pH entre 6.3 et 6.8, ce qui diminue la proportion de l'acide urique pas dissocié.

La dilution urinaire obtenue avec l'augmentation des liquides ingérés est toujours utile comme mesure auxiliaire.

Summary

The aim of the treatment is that of nullifying or reducing nephrolithiasis (NL) recurrence by diminishing urinary saturations. The chemical type of some calculi (uric acid, struvite, cistin) determines the treatment choice but in the most frequent calcic NL (87%) it is the metabolic alteration related to the therapeutic aim.

The thiazides enhance tubular resorption of calcium and diminish calciuria. With habitually lower doses than those necessary for the treatment of edemas, $H Ca_u$ ($\bar{x}=347\pm 98$ mg/day) was corrected ($\bar{x}=149\pm 52$ mg/day), with few side-effects; the diminution of urinary saturation in calcic salts prevents recurrence. The hyposodic diet aids treatment while the hypocalcic diet is ineffective. HU_u is controlled with allopurinol (from $\bar{x}=1.048$ mg/day to $\bar{x}=397$ mg/day). When HU_u is lower than 1 g/day, treatment with alkalinizers is the only procedure to be used for the maintenance of pH_u between 6.3 and 6.8 whereby the proportion of undissociated uric acid is diminished. The urine dilution attained with the increase of liquid intake is an auxiliary resource useful in every case.

Bibliografía

1. BACKMAN U, DANIELSON BG, JOHANSSON G, LJUNG-HALL S, WIKSTROM B: Treatment of recurrent calcium stone formation with cellulose phosphate. J Urol 1980; 123: 9.

2. **BLACLOCK NJ, McLEOD MA:** The effect of cellulose phosphate on intestinal absorption and urinary excretion of calcium. *Br J Urol* 1974; 46: 385.
3. **BOGADO C, VIZZON L, ZANCHETTA J:** Evaluación del beneficio de la dieta hipocálcica en pacientes formadores de cálculos de oxalato de calcio. Congreso Latinoamericano de Nefrología, 7°, y Congreso Venezolano de Nefrología, 2°, 1988. Resumen p.47.
4. **BRICKMAN AS, MASSRY SG, COBURN JW:** Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide studies on mechanisms. *J Clin Invest* 1972; 51: 945.
5. **COE F:** Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hiperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 1977; 87: 404.
6. **COE F:** Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24: 392.
7. **COE FL, CANTERBURY JM, FIRPO JJ:** Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; 52: 134.
8. **COHANIM M, YENDT ER:** Reduction of urine oxalate excretion during chronic thiazide therapy (abstract). *Clin Res* 1976; 24: 685A.
9. **COSTANZO LS, WINDHAGER EF:** Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol* 1978; 235: F492.
10. **CUNNINGHAM E, OLIVEROS FH, NASCIMENTO L:** Metolazone therapy of active calcium nephrolithiasis. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 642.
11. **EHRIG U, HARRISON JE, WILSON DR:** Effect of long-term thiazide therapy on intestinal calcium absorption in patients with recurrent renal calculi. *Metabolism* 1974; 23: 139.
12. **HARRISON JE, HITCHMAN JW, FINLAY JM, FRASER D, YENDT ER, BAYLEY TA, Mc NEIL KG:** Effects of treatment on calcium kinetics in metabolic bone disease. *Metabolism* 1971; 20: 1107.
13. **ETTINGER B, WEIL E, MENDEL W, DARLING S:** Tri-arterene-induced nephrolithiasis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 745.
14. **HAYASHI T, KAPLAN R, PAK C:** Effect of sodium cellulose phosphate therapy on crystallization of calcium oxalate in urine. *Metabolism* 1975; 24: 1273.
15. **LAMBERG BA, KUHBACK B:** Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11: 351.
16. **LEPPLA D, BROWNE R, HILL K, PAK CYC:** Effect of amiloride with or without hydrochlorothiazide on urinary calcium and saturation of calcium salts. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 920.
17. **LEVINSON S, SORENSEN L:** Uric acid stones. In: Brenner B, Stein J, Coe F, eds. *Nephrolithiasis*. London: Churchill Livingstone, 1980. Chap 9: 172.
18. **LOCKEFEER JHM, JUTTMANN JR, BIRKENHAGER JC:** The effect of long-term chlorthalidone on stone formation and stone growth, intestinal absorption of calcium and secretion of parathyroid hormone in idiopathic hypercalciuria. *Neth J Med* 1977; 20: 257.
19. **MASCHIO G et al:** Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose thiazide, amiloride and allopurinol. *Am J Med* 1981; 71: 623.
20. **NAKAGAWA Y, SIRIVONGS D, MAIKRANZ P, LINDHEIMER M, COE F:** Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein during pregnancy: a defense against nephrolithiasis. (Abst) *Kidney Int* 1988; 33: 203.
21. **PAK C, DILLER E, SMITH G, HOWE E:** Renal stones of calcium phosphate: Physicochemical basis for their formation. *Proc Exp Biol Med* 1969; 130: 753.
22. **PLUM F:** Mineral metabolism following poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1961; 42: 348.
23. **PREMINGER G, SAKHAE K, SKURLA C, PAK C:** Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 1985; 134: 20.
24. **RAO PN, BLACKLICK NG:** An interim report of flurbiprofen for the control of idiopathic hypercalciuria. *J Int Med Res* 1983; 11 (Suppl 2):
25. **ROBERTSON W, PEACOCK M, MARSHALL R, MARSHALL D, NORDIN C:** Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in this urinary tract. *N Engl J Med* 1976; 294: 249.
26. **SAKHACE K, NICAR M, HILL K, PAK C:** Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24: 348.
27. **SCHOLZ D, SCHWILLE PO, SIGEL A:** Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 1982; 128: 903.
28. **SMITH L:** Application of physical, chemical and metabolic factors to the management of urolithiasis. In: Fleisch H, Robertson W, Smith L, Valensiack W. eds. *Urolithiasis Research*. New York: Plenum Press, 1976: 199.
29. **SMITH L:** Medical treatment of idiopathic calcium urolithiasis. *Kidney Int* 1983; 16: 9.
30. **SMITH P, ROBERTSON W:** Stone formation in the immobilized patient. In: Proceedings of the Renal Stone Research Symposium. Hodgkinson A, Nordin B, eds. London: Churchill, 1969 p.85.
31. **STRAUSS AL, COE FL, DEUTSCH L, PARKS JH:** Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment. *Am J Med* 1982; 72: 17.
32. **SUKI WN, EKNOYAN G, SAMAAAN N, DICHOSO C, JOHNSON PC, MARTINEZ MALDONADO M:** Idiopathic hypercalciuria. Its diagnosis, pathogenesis and treatment. In: *Cornell Seminars in Nephrology*, Becker L. Wiley, ed. New York, 1973.
33. **SUTTON R:** Use of thiazide diuretics in calcium oxalate nephrolithiasis. In: *Nephrology. Proceedings of the IX th. International Congress of Nephrology, 9°*. Proceedings. Robinson R, ed. New York: Springer Verlag, 1984. Vol. 2: 999.
34. **WHEDON G, SHORR E:** Metabolic studies in paralytic acute anterior poliomyelitis. *J Clin Invest* 1957; 36: 966.
35. **WILSON DR, STRAUSS AL, MANUEL MA:** Comparison of medical treatments for the prevention of calcium nephrolithiasis (abstract). *R Coll Physicians Surg Can Ann* 1983: 380.
36. **WOELFEL A, KAPLAN RA, PAK CYC:** Effect of hydrochlorothiazide therapy on the crystallization of calcium oxalate in urine. *Metabolism* 1977; 26: 201.
37. **YEND E, COHANIM M:** Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397.
38. **YEND E, GAGNE RJA, COHANIM M:** The effects of thiazides in idiopathic hypercalciuria. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1965; 77: 96.
39. **YEND ER, GUAY GF, GARCIA DA:** The use of thiazides in the prevention of renal calculi. *Can Med Assoc J* 1970; 102: