

Aprobado por la Junta Directiva de AUA abril de 2019.

La divulgación por parte de los autores de posibles conflictos de intereses y las contribuciones del autor / personal aparecen al final del artículo.

© 2019 por la Asociación Americana de Urología

MANEJO MÉDICO DE LOS CÁLCULOS RENALES: GUÍA DE LA ASOCIACIÓN UROLÓGICA ESTADOUNIDENSE (AUA, AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION)

Dra. Margaret Sue Pearle, PhD; Dr. David S. Goldfarb; Dr. Dean G. Assimos; Dr. Gary Curhan; Dra. Cynthia J. Denu-Ciocca; Dr. Brian R. Matlaga; Dr. Manoj Monga; Kristina Lea Penniston, PhD; Dr. Glenn M. Preminger; Dr. Thomas M.T. Turk, MD y James Robert White, PhD

Propósito

Esta guía tiene como propósito proporcionar un marco de trabajo desde el punto de vista clínico para el diagnóstico, la prevención y el seguimiento de pacientes adultos con cálculos renales, sobre la base de la mejor evidencia disponible en la literatura publicada.

Métodos

La fuente primaria de evidencia para esta guía fue la revisión sistemática y la extracción de información que fue conducida como parte de la Revisión de la Efectividad Comparativa de la Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) titulada Nefrolitiasis Recurrente en los Adultos: Efectividad Comparativa de las Estrategias Médicas Preventivas (2012) (Recurrent Nephrolithiasis in Adults: Comparative Effectiveness of Preventative Medical Strategies) (2012). Dicho reporte incluyó búsquedas rigurosas en el sistema MEDLINE, en la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas en el sistema Cochrane), las páginas web Google Scholar y ClinicalTrials.gov en busca de estudios en idioma inglés publicados desde el año 1948 hasta Noviembre del 2011 relacionados con la nefrolitiasis recurrente en adultos. Con el fin de aumentar y ampliar la magnitud de la evidencia proporcionada en el reporte original de la AHRQ, la Asociación Urológica Estadounidense (AUA, American Urological Association) condujo revisiones suplementarias adicionales en los sistemas PubMed y EMBASE en busca de artículos relevantes publicados entre Enero del 2007 y Noviembre del 2012, los cuales fueron sometidos a revisión sistemática empleando una metodología desarrollada a priori. En total, estas fuentes generaron 46 estudios que fueron utilizados para calificar a las afirmaciones presentadas en la guía como Estándares, Recomendaciones u Opciones. Cuando existía evidencia suficiente, se asignó a la magnitud de la evidencia para alguna acción clínica en particular una calificación de contundencia en A (alta), B (moderada), o C (baja). En los casos de ausencia de evidencia suficiente, se proporciona información adicional bajo la forma de Principios Clínicos y Opiniones de Expertos. Si bien algunas de las afirmaciones en esta guía pueden ser aplicables para la población pediátrica, este grupo de pacientes no fue el foco de nuestra revisión sistemática, debido al número limitado de estudios relevantes disponibles.

ENUNCIADOS EN LA GUÍA

Evaluación

1. El clínico deberá realizar una evaluación de tamizaje (screening) consistente en una historia médica y dietaria detallada, a la vez de evaluar la bioquímica del suero y solicitar un examen de orina en todo paciente a quien se haya diagnosticado cálculos renales o ureterales. (Principio Clínico)

2. Los clínicos deberán medir los niveles séricos de la hormona paratiroidea intacta (PTH, parathyroid hormone) como parte de la evaluación inicial, si se sospecha la presencia de hiperparatiroidismo primario. (Principio Clínico)
3. Cuando se recupere un cálculo, los clínicos deberán solicitar un análisis de dicha pieza por lo menos una vez. (Principio Clínico)
4. Los clínicos deberán obtener estudios por imágenes o revisar aquellos que se encuentren disponibles, a fin de cuantificar la carga de cálculos. (Principio Clínico)
5. Los clínicos deberán solicitar pruebas metabólicas adicionales en los pacientes de alto riesgo o en aquellos que por primera vez forman cálculos, así como en los que forman cálculos recurrentemente. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
6. Las pruebas metabólicas deberán consistir en una o dos colecciones de orina total de 24 horas, obtenidas sin una dieta especial; y analizadas como mínimo en cuanto al volumen total, pH, calcio, oxalato, ácido úrico, citrato, sodio, potasio y creatinina. (Opinión de Expertos)
7. Los clínicos no deberán realizar como rutina la prueba de "carga rápida de calcio" para distinguir los tipos de hipercalciuria. (Recomendación; Contundencia de la Evidencia: Grado C)

Terapias Dietarias

8. Los clínicos deberán recomendar a todos los formadores de cálculos una ingesta de fluidos que lleve a tener un volumen urinario de por lo menos 2.5 litros por día. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
9. Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de calcio y con niveles urinarios de calcio relativamente elevados, que limiten la ingesta de sodio y que consuman 1,000–1,200 mg de calcio dietario por día. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
10. Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de oxalato de calcio y con un contenido urinario de oxalato relativamente alto, que limiten la ingesta de alimentos ricos en oxalato y que mantengan un consumo normal de calcio. (Opinión de Expertos)
11. Los clínicos deberán estimular a los pacientes con cálculos de calcio y niveles urinarios de citrato relativamente bajos, que aumenten su ingesta de frutas y vegetales, y que limiten el consumo de proteínas no lácteas de origen animal. (Opinión de Expertos)
12. Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de ácido úrico o con cálculos de calcio y niveles urinarios de ácido úrico relativamente elevados, que la limitación del consumo de proteínas no lácteas de origen animal puede ayudar a reducir la recurrencia de los cálculos. (Opinión de Expertos)
13. Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de cistina que limiten la ingesta de sodio y de proteínas. (Opinión de Expertos)

Terapias Farmacológicas

14. Los clínicos deberán ofrecer diuréticos del grupo de las tiazidas a los pacientes con niveles elevados o relativamente elevados de calcio en la orina y con cálculos de calcio recurrentes. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
15. Los clínicos deberán ofrecer una terapia con citrato de potasio a los pacientes con cálculos de calcio recurrentes y con niveles urinarios bajos o relativamente bajos de citrato. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
16. Los clínicos deberán ofrecer alopurinol a los pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio que tengan hiperuricosuria y niveles normales de calcio en la orina. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

17. Los clínicos deberán ofrecer diuréticos del grupo de las tiazidas y/o citrato de potasio a los pacientes con cálculos de calcio recurrentes en quienes estén ausentes otras anormalidades metabólicas o que hayan sido manejadas apropiadamente y aun persista la formación de cálculos. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)
18. Los clínicos deberán ofrecer citrato de potasio a los pacientes con cálculos de ácido úrico y de cistina, a fin de elevar el pH de la orina hasta alcanzar un nivel óptimo. (Opinión de Expertos)
19. Los clínicos no deberán ofrecer rutinariamente alopurinol como terapia de primera línea a los pacientes con cálculos de ácido úrico. (Opinión de Expertos)
20. Los clínicos deberán ofrecer drogas del grupo tiol ligadoras de cistina, tales como alfa-mercaptopropionilglicina (tiopronina), a los pacientes con cálculos de cistina que no respondan a las modificaciones de la dieta y a la alcalinización de la orina, o que tengan una carga recurrente de cálculos de gran tamaño. (Opinión de Expertos)
21. Los clínicos podrán ofrecer ácido acetohidroxámico (AHA, acetohydroxamic acid) a los pacientes con cálculos de estruvita residuales o recurrentes, solamente después que se hayan agotado las opciones quirúrgicas. (Opción; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Seguimiento

22. Los clínicos deberán obtener una muestra única de orina recolectada durante 24 horas, a fin de evaluar los factores de riesgo para la formación de cálculos en un lapso de seis meses de haber iniciado el tratamiento, con la finalidad de evaluar la respuesta a la terapia dietaria y/o médica. (Opinión de Expertos)
23. Después del seguimiento inicial, los clínicos deberán obtener una muestra única de orina recolectada durante 24 horas, una vez por año o más frecuentemente, dependiendo de la actividad de los cálculos, para evaluar la adherencia de los pacientes y la respuesta metabólica. (Opinión de Expertos)
24. Los clínicos deberán obtener exámenes de sangre en forma periódica, para determinar la aparición de efectos adversos en los pacientes que reciben una terapia farmacológica. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado A)
25. Los clínicos deberán obtener estudios repetidos de los cálculos, cuando estén disponibles, especialmente en los pacientes que no responden al tratamiento. (Opinión de Expertos)
26. Los clínicos deberán monitorizar a los pacientes con cálculos de estruvita en cuanto a las reinfecciones con microorganismos productores de ureasa; y habrán de utilizar estrategias para prevenir tales ocurrencias. (Opinión de Expertos)
27. Los clínicos deberán obtener periódicamente estudios por imágenes como seguimiento, para evaluar el crecimiento de los cálculos o la formación de nuevos cálculos sobre la base de la actividad de los mismos (radiografía simple de abdomen, ultrasonografía renal o tomografía computarizada [CT, computed tomography] de dosis bajas). (Opinión de Expertos)

INTRODUCCIÓN

Propósito

La enfermedad por cálculos renales es una condición común, la cual afecta a cerca de 1 de cada 11 individuos en los Estados Unidos en algún momento de su vida; y existe evidencia que señala que el número de personas que han tenido un cálculo se está elevando¹. A diferencia de la apendicitis y de otras condiciones quirúrgicas, el tratamiento de los cálculos renales mediante cirugía no es el evento final del proceso de la enfermedad, puesto que es probable que los cálculos recurran, con por lo menos un 50% de los individuos que experimentan otro cálculo dentro de un lapso de 10 años del primer evento². Para aquellos que han experimentado un cálculo o que han sido sometidos a una intervención quirúrgica por un cálculo, existe una fuerte motivación para evitar un nuevo episodio. Consecuentemente, estos pacientes a menudo buscan consejo de una variedad de profesionales de la salud acerca de cómo prevenir los cálculos recurrentes. Sin embargo, abunda la desinformación en la comunidad en general y en Internet; y aun los profesionales médicos a menudo formulan recomendaciones que son contrarias a la medicina basada en evidencias³. Esta Guía está dirigida para los profesionales de la salud de una variedad de disciplinas que atienden a los pacientes aquejados por la enfermedad litiasica renal; y está basada en una revisión sistemática de la literatura con respecto a la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes que desarrollan cálculos por primera vez, así como de aquellos que lo hacen en forma recurrente. El profesional de la salud deberá tomar en cuenta las preferencias y los objetivos de los pacientes al considerar estas guías, puesto que deberá ponderarse el costo, los inconvenientes y los efectos colaterales de los medicamentos y de las medidas dietarias para prevenir la enfermedad litiasica, contra el beneficio de prevenir un cálculo recurrente.

Metodología

La fuente primaria de evidencia para esta guía fue la revisión sistemática y la extracción de información conducida como parte de la Revisión de Efectividad Comparativa N° 61 de la Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) titulada *Nefrolitiasis Recurrente en los Adultos: Efectividad Comparativa de las Estrategias Médicas Preventivas* (2012) (*Recurrent Nephrolithiasis in Adults: Comparative Effectiveness of Preventative Medical Strategies*). Dicho reporte, el cual fue preparado por el Centro de Práctica Basada en Evidencia (EPC, Evidence-Based Practice Center) de la Universidad de Minnesota, incluyó búsquedas en el sistema MEDLINE, la base de

datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Google Scholar, las páginas web ClinicalTrials.gov y Web of Science en cuanto a los estudios en idioma inglés publicados desde el año 1948 hasta Noviembre del 2011, que sean relevantes para el tratamiento de la nefrolitiasis recurrente en los adultos.

Los trabajos elegibles incluyeron estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials), así como estudios prospectivos observacionales a gran escala realizados en poblaciones de pacientes limitadas a adultos de 18 años de edad o más, con una historia de uno o más episodios anteriores de cálculos renales. Se excluyó a los estudios referentes al manejo del dolor agudo, así como a aquellos dedicados al tratamiento para promover la expulsión de los cálculos. Pueden encontrarse en el reporte original los detalles completos acerca de las estrategias de búsqueda de la AHRQ, conjuntamente con los criterios de inclusión/exclusión.

A fin de aumentar y ampliar la cantidad de la evidencia proporcionada en el reporte de la AHRQ, la Asociación Urológica Estadounidense (AUA, American Urological Association) condujo revisiones suplementarias adicionales en los sistemas PubMed y EMBASE en busca de artículos relevantes publicados entre Enero del 2007 y Noviembre del 2012, los cuales fueron sistemáticamente evaluados utilizando una metodología desarrollada *a priori*. Se restringieron las poblaciones de los estudios a adultos de 18 años o más con uno o más episodios de cálculos renales en el pasado. No se establecieron limitaciones en el diseño de los estudios; sin embargo, el protocolo de búsqueda priorizó a los RCTs, estudios clínicos controlados (CCTs, clinical controlled trials) y estudios prospectivos con un grupo de comparación. Se obtuvo un total de 3,760 resúmenes, de los cuales fueron seleccionados 24 artículos para revisar el texto completo. Todas las terapias dietarias y farmacológicas fueron aceptables, con la excepción de las intervenciones que se enfocaron en el manejo del dolor agudo para la urolitiasis, el tratamiento para promover la expulsión de los cálculos ureterales, los agentes farmacológicos no aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, Food and Drug Administration) para utilizarse en los Estados Unidos; y, finalmente, los estudios por imágenes ante la sospecha de un cólico renal agudo. Los resultados de interés incluyeron a la recurrencia de los cálculos (detección sintomática/asintomática mediante estudios por imágenes) y otros desenlaces clínicos relacionados con los cálculos renales: los cambios en el tamaño de los cálculos, la eliminación de los cálculos residuales, los cambios bioquímicos intermediarios en la orina o en la sangre, la calidad de vida y la morbilidad relacionada con el tratamiento de los cálculos recurrentes, así como los desenlaces de los eventos adversos.

En general, esta revisión suplementaria identificó a 18 estudios para que complementen a los 28 RCTs que se hallaron en el reporte de la AHRQ. Se extrajo la información referente al diseño de los estudios, los parámetros de tratamiento (por ejemplo, las dosis, los protocolos para la administración de las mismas, la duración del seguimiento), las características de los pacientes (por ejemplo, la edad, el género, la raza, la composición de los cálculos), los eventos adversos y los desenlaces primarios (tal como los definieron los autores de los estudios), a fin de generar evidencia en las tablas para su análisis y síntesis por los evaluadores.

Calidad de los Estudios y Determinación de la Contundencia de la Evidencia. Se calificó la calidad de los estudios individuales como alta, moderada, o baja, sobre la base de instrumentos adaptados para los diseños específicos de los estudios. Se evaluó a los estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials) utilizando el instrumento de Riesgo para Sesgo del sistema Cochrane (Cochrane Risk of Bias)⁴. Los estudios convencionales de cohortes y diagnósticos, los de caso-control para diagnósticos, o las series de casos que presentaron información referente a las características de las pruebas para el diagnóstico fueron evaluadas utilizando la herramienta QUADAS-2⁵, la cual valora la calidad de los estudios referentes a la calidad de la exactitud del diagnóstico. Los estudios de cohortes con comparaciones de interés fueron evaluados utilizando la escala de Newcastle-Ottawa⁶.

La categorización de la contundencia de la evidencia es conceptualmente diferente de la calidad de los estudios individuales. La contundencia de la evidencia se refiere a la cantidad de evidencia disponible para una pregunta particular; e incluye considerar el diseño del estudio, la calidad de los estudios individuales, la consistencia de los hallazgos en los estudios, la idoneidad de los tamaños de muestra; y la capacidad para generalizar las muestras, así como los parámetros y los tratamientos para los propósitos de la guía. La Asociación Urológica Estadounidense (AUA, American Urological Association) categoriza la contundencia de la evidencia como de Grado A (RCTs bien conducidos o estudios observacionales excepcionalmente contundentes), de Grado B (RCTs con algunas debilidades en sus procedimientos o en la capacidad de generalizar sus hallazgos, o estudios observacionales generalmente contundentes), o de Grado C (estudios observacionales que son inconsistentes, que tienen tamaños de muestra pequeños o que tienen otros problemas que potencialmente distorsionan la interpretación de los resultados).

Nomenclatura de la Asociación Urológica Estadounidense (AUA, American Urological Association): Relacionando el Tipo de Enunciado con la Contundencia de la Evidencia. El sistema de nomenclatura de la AUA une explícitamente el tipo de enunciado con la contundencia de la evidencia y con el juicio del Panel referente al balance entre los beneficios y los riesgos/cargas⁷. Los **Estándares** son enunciados como directivas indicando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios), sobre la base de evidencia de los Grados A o B. Las **Recomendaciones** son enunciadas como directivas indicando que deberá tomarse acción (los beneficios superan a los riesgos/cargas) o que no deberá tomarse acción (los riesgos/cargas superan a los beneficios), sobre la base de evidencia de Grado C. Las **Opciones** son enunciados que no constituyen directivas, los cuales dejan la decisión de tomar una acción al clínico individual y al paciente, debido a que el balance entre los beneficios y los riesgos/cargas parece ser relativamente igual o no parece estar claro; la decisión se basa en una consideración completa de la historia clínica previa del paciente y de su calidad de vida actual, así como de sus preferencias y valores. Las **Opciones** pueden ser sustentadas por evidencia de los Grados A, B o C.

En algunas instancias, la revisión reveló la existencia de publicaciones insuficientes para enfocar ciertas preguntas desde una perspectiva de evidencia; en consecuencia, se proporcionan algunos enunciados como *Principios Clínicos* o como *Opiniones de Expertos*, lográndose el consenso con una técnica de Delphi modificada si surgían diferencias de opiniones⁸. Un **Principio Clínico** es un enunciado acerca de un componente de la atención clínica que es ampliamente acordado por los urólogos o por otros clínicos, para el cual habría o no habría evidencia en la literatura médica. La **Opinión de Expertos** se refiere a un enunciado, al cual se arribó mediante un consenso del Panel que está basado en el entrenamiento clínico, la experiencia, el conocimiento y el juicio por parte de sus miembros, para el cual no existe evidencia disponible.

Limitaciones de la Literatura. El Panel trabajó con plena conciencia de las limitaciones de la literatura referente a los cálculos renales. Estas limitaciones incluyen a grupos heterogéneos de pacientes, tamaños de muestra pequeños, falta de estudios con resultados de exactitud en el diagnóstico, falta de estudios randomizados y controlados o de estudios controlados con resultados de la evolución de los pacientes; y el uso de una variedad de mediciones de los resultados. En general, estas dificultades impidieron el empleo de procedimientos de meta-análisis u otros análisis

cuantitativos. En lugar de ello, se utilizaron síntesis narrativas a fin de resumir la evidencia para las preguntas de interés.

Selección del Panel y Proceso de Revisión por Pares.

El Panel fue creado por el área de Educación e Investigación de la Asociación Urológica Estadounidense (AUA, American Urological Association Education and Research, Inc.). El Comité para las Guías de Práctica (PGC, Practice Guidelines Committee) de la AUA seleccionó al Presidente y al Vicepresidente del Panel; los cuales, a su vez, designaron a los miembros adicionales del panel, la totalidad de los cuales poseían la experticia científica con respecto al tema materia del enunciado. Una vez designados, se solicitaba a los miembros del panel que emitan sus declaraciones de conflictos de intereses (COI, conflict of interest), proporcionando detalles específicos en la página web interactiva de la AUA. Estos detalles fueron revisados primero por el Comité de Control de las Guías (GOC, Guidelines Oversight Committee), un subcomité integrado por miembros del PGC que incluye al Vicepresidente de dicho grupo y a dos miembros adicionales. El GOC determinaba si los individuos poseían conflictos potenciales relacionados con la guía. Si no había conflictos, entonces la declaración de COI del personal designado era revisada y aprobada por el Comité Judicial y de Ética (J&E, Judicial and Ethics) de la AUA. Una mayoría de los miembros del panel podía no tener relaciones relevantes con el tema de la guía.

La AUA condujo un proceso extensivo de revisión por pares. Se distribuyó el borrador inicial de esta Guía a 107 revisores por pares con antecedentes variables; 40 respondieron con sus comentarios. El panel revisó y discutió todos los comentarios enviados y realizó cambios en el borrador de acuerdo con lo necesario.

Una vez terminada, la Guía fue enviada al PGC para su aprobación. Luego fue enviada al Directorio (Board of Directors) de la AUA para su aprobación final. El financiamiento del panel fue proporcionado por la AUA. Los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su labor.

Antecedentes

Si bien los cálculos pueden formarse *de novo* en cualquier localización en el tracto urinario, incluyendo a los riñones, la vejiga y la próstata, la fisiopatología relacionada con la formación de los cálculos difiere de acuerdo con su lugar de origen. El tema central en esta Guía es la litiasis renal, puesto que ésta es la principal causa de morbilidad, costos y utilización de recursos asociados con los cálculos del tracto urinario.

La litiasis renal es una condición común. De acuerdo

con la versión más reciente de la Encuesta Nacional de Evaluación de la Salud y la Nutrición (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey), la prevalencia global de la litiasis renal reportada por los pacientes durante el periodo de los años 2007–2010 fue 8.8%, con una mayor prevalencia en los varones (10.6%) en comparación con las mujeres (7.1%)¹. Esta prevalencia representa un incremento de 70% con respecto a la última cifra de prevalencia reportada (5.2%), la cual se obtuvo de una muestra de la encuesta NHANES (1988–1994); y se observó esta mayor prevalencia en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Sin embargo, los valores de la prevalencia plantean algunos problemas. A diferencia de otras condiciones, tales la apendicitis, para la cual el diagnóstico se realiza con cierta facilidad y puede ser confirmado con un reporte de patología, la litiasis puede cursar asintomática y ocurrir en forma intermitente y repetida. Algunos individuos tienen cálculos no diagnosticados y no requieren atención médica, mientras que otros requieren varias consultas médicas por un cálculo único. Consecuentemente, la prevalencia de los cálculos depende de la medición utilizada para marcador para la enfermedad litiásica (por ejemplo, las altas hospitalarias por diagnósticos de cálculos, los cálculos reportados por los pacientes, los cálculos identificados en las autopsias, los cálculos identificados en estudios por imágenes no relacionados, así como la sensibilidad de las modalidades de estudios por imágenes empleadas para diagnosticar los cálculos). La mayoría de estos marcadores sustitutos probablemente subestiman la prevalencia de la litiasis, debido a que no detectan los cálculos asintomáticos, debido a los cálculos que son eliminados espontáneamente y que nunca involucran el uso de los recursos de salud, o porque un cálculo no es evidenciado mediante los estudios por imágenes o por la documentación de un cálculo eliminado a pesar de una historia de síntomas clásicos de litiasis. Como tal, es difícil determinar la verdadera prevalencia de la litiasis; y lo mejor que se puede hacer es definir el parámetro medido para determinar la prevalencia. Históricamente, los cálculos renales han ocurrido más comúnmente en los varones en comparación con las mujeres. Sin embargo, sea cual fuere el tipo de medición, se está estrechando la brecha entre los géneros en la litiasis^{9–11}. Información administrativa de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados (Nationwide Inpatient Sample) mostró una caída en la relación de varones a mujeres en las altas hospitalarias con un diagnóstico primario de cálculos renales o ureterales, de 1.7:1 en 1997 a 1.3:1 en el año 2002¹¹. Se piensa que la variación en la proporción de varones contra mujeres refleja un incremento desproporcionado en la litiasis en las mujeres, antes que una declinación

Antecedentes

en los varones⁹. No se tiene certeza acerca de las razones para el aumento observado en la litiasis en las mujeres; pero se encontró que el impacto de la obesidad, un factor de riesgo conocido para el desarrollo de cálculos renales, fue mayor en las mujeres con respecto a lo observado en los varones¹².

Se ha ligado a la litiasis con condiciones sistémicas, aunque no está claro si esta patología es una causa de los trastornos citados o si es una consecuencia de las mismas condiciones que llevan a tales trastornos. Se ha demostrado que condiciones tales como sobrepeso/obesidad^{1, 12}, hipertensión¹³ y diabetes¹⁴ en su totalidad están asociadas con un mayor riesgo para desarrollar litiasis.

Con el incremento en la prevalencia de la litiasis, los costos asociados con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los individuos afectados por cálculos ha aumentado concordantemente. Utilizando información de demandas de 25 empleadores a gran escala, como parte del Proyecto sobre Enfermedades Urológicas en los Estados Unidos (Urologic Disease in America Project), Saigal y colaboradores estimaron que el costo creciente anual por persona en la atención de salud asociado con un diagnóstico de nefrolitiasis en el año 2000 fue \$3,494; en consecuencia, dando como resultado un costo directo total de 4,500 millones de Dólares para la nefrolitiasis en la población laboral¹⁵. Adicionalmente, como la litiasis afecta primariamente a la población en edad laboral, se estimó que el costo total directo e indirecto asociado con la nefrolitiasis, tomando en cuenta el costo de los días de trabajo perdidos, fue 5,300 millones de Dólares en el año citado.

La dieta y el estilo de vida probablemente impactan en el riesgo para desarrollar cálculos. El efecto benéfico de tener moderación en la dieta para reducir el riesgo de cálculos recurrentes fue demostrado por Hoskings y colaboradores, quienes hallaron una reducción en la tasa de recurrencia de los cálculos en 108 formadores de cálculos idiopáticos de oxalato de calcio, a quienes se estimuló para que mantengan una elevada ingesta de fluidos y que eviten "excesos en la dieta"¹⁶. Con una mediana de seguimiento en 63 meses, un 58% de los pacientes no mostró formación de nuevos cálculos. Si bien no hubo un grupo control en esta investigación, se denominó al efecto favorable de la modificación de la dieta en la formación de cálculos como el "efecto clínico en los cálculos"; incluyendo al estándar contra el cual se compara la terapia farmacológica.

Se ha evaluado una serie de medidas dietarias en cuanto a su efecto en la formación de cálculos. Desafortunadamente pocos estudios randomizados y controlados (RCTs, randomized controlled trials) han comparado a la incorporación de medidas dietarias específicas, sin recomendaciones sobre las tasas de

recurrencia en grupos de formadores de cálculos bien definidos. Quienes han realizado tales comparaciones típicamente han utilizado dietas de múltiples componentes, de manera tal que no se puede determinar los efectos independientes de los componentes individuales¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, un solo estudio randomizado y controlado encontró una menor recurrencia de los cálculos en formadores recurrentes de cálculos de oxalato de calcio que fueron asignados en forma randomizada para una elevada ingesta de fluidos en comparación contra un grupo similar al cual no se le dio recomendaciones específicas (12% contra 27%, respectivamente, a 5 años), validando la noción por largo tiempo sostenida que señala que una elevada ingesta de fluidos reduce la probabilidad de recurrencia de los cálculos²⁰. La única bebida específica que ha sido evaluada en busca de un efecto en la recurrencia de los cálculos en RCTs corresponde a los refrescos, para los cuales un grupo de 1,009 formadores de cálculos con un consumo basal de refrescos que excedía 160 mL por día fueron asignados en forma randomizada para evitar consumir tales refrescos o para que continúen con su consumo típico de refrescos²¹. El grupo que evitó los refrescos demostró una tasa marginalmente menor de recurrencia de los cálculos al final de los tres años de duración del estudio (58.2% contra 64.6%, respectivamente, $p= 0.023$), pero el efecto pareció estar limitado a aquellos que primariamente consumían refrescos en base a ácido fosfórico (por ejemplo, colas [refrescos de color oscuro]) antes que refrescos en base a ácido cítrico.

Se ha evaluado a las dietas con múltiples componentes en cuanto a su efecto en la recurrencia de los cálculos combinando las medidas dietarias que se piensa reducen individualmente las tasas de recurrencia de los cálculos. Se demostró que una dieta de múltiples componentes consistente en niveles normales de calcio, baja en sodio y con baja ingesta de proteínas de origen animal fue superior con respecto a una dieta baja en calcio en prevenir la recurrencia de los cálculos en varones hipercalcémicos, formadores recurrentes de cálculos de oxalato de calcio (tasa de recurrencia en 20% contra 38% a 5 años, respectivamente)¹⁷. Sin embargo, no se pudo evaluar los efectos independientes del calcio, el sodio y las proteínas de origen animal. Otra dieta con múltiples componentes que incluyó una elevada ingesta de fluidos, un alto contenido de fibra y una baja ingesta de proteínas de origen animal sorprendentemente *no demostró* ser superior con respecto a una dieta con un alto contenido de fluidos en cuanto a prevenir la recurrencia de los cálculos en un grupo de 102 formadores por primera vez de cálculos de oxalato de calcio¹⁹. Sin embargo, se encontró que el grupo control tuvo volúmenes urinarios más elevados en comparación con el grupo del estudio

Antecedentes

en dos de tres visitas, distorsionando los resultados. Otro RCT tampoco encontró beneficios con una dieta con un bajo contenido de proteínas de origen animal en reducir las tasas de recurrencia de los cálculos en 175 formadores idiopáticos de cálculos de calcio que fueron asignados en forma randomizada a uno de tres grupos: dieta con un bajo contenido de proteínas de origen animal, dieta con un alto contenido de fibra, o un grupo control sin mayores recomendaciones²². No hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia entre los tres grupos en el momento de conclusión del estudio de cuatro años de duración. Consecuentemente, se ha demostrado que solo el efecto combinado de un bajo contenido de sodio, un bajo contenido de proteínas de origen animal y una ingesta normal de calcio reduce la probabilidad de recurrencia de los cálculos en comparación con una baja ingesta de calcio. Sigue sin aclararse qué tanto cada uno de los componentes dietarios contribuye con el efecto benéfico de la dieta. Más aun, el beneficio de las dietas citadas solo se demostró definitivamente en varones formadores recurrentes de cálculos de calcio.

En ausencia de grandes cifras de RCTs bien diseñados para la evaluación de las medidas dietarias en la recurrencia de los cálculos, se analizó extensivamente tres estudios de cohortes a gran escala, para determinar el efecto independiente de una variedad de alimentos y suplementos en la formación incidental de cálculos: el Primer Estudio sobre la Salud de las Enfermeras (NHS I, Nurses' Health Study I) incluyó a 121,700 enfermeras colegiadas, con edades entre 30 a 55 años. El Segundo Estudio sobre la Salud de las Enfermeras (NHS II, Nurses' Health Study II) incluyó una cohorte ligeramente más joven, con 116,671 enfermeras colegiadas, de 25 a 42 años de edad; y el Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud (HPFS, Health Professionals Follow-up Study) incluyó a 51,529 varones profesionales de la salud, con edades entre 40 a 75 años. En las tres cohortes en su totalidad, los sujetos completaron cuestionarios referentes a su frecuencia de alimentación y encuestas bienales que preguntaron acerca de diferentes aspectos de su salud, incluyendo si alguna vez se les había diagnosticado un cálculo renal²³⁻³². Los estudios epidemiológicos citados han implicado a una baja ingesta de calcio^{23, 24, 28, 29} (las mujeres y los varones más jóvenes), una baja ingesta de fluidos^{23, 24, 28, 29}, los refrescos endulzados con azúcar³³ y las proteínas de origen animal^{23, 24, 28, 29} (en varones con un índice de masa corporal [BMI, body mass index] >25 Kg/m²) como factores de riesgo para el desarrollo de un cálculo por primera vez.

Se ha evaluado a otras medidas dietarias en estudios metabólicos a pequeña escala, los cuales en algunos casos validan los hallazgos de estudios epidemiológicos

a gran escala y de RCTs, pero a veces ése no es el caso. El criterio de valoración o evento final de tales estudios es el efecto de la terapia en los factores de riesgo para desarrollar cálculos urinarios, antes que la formación real de los mismos, a pesar de una clara falta de validación de estos parámetros como aproximaciones para la formación de los cálculos. Consecuentemente, esta guía se centró primariamente en RCTs que utilizan a la tasa real de formación de cálculos como criterio de valoración primario, aunque se infirió el beneficio de algunas terapias a partir del efecto en los factores de riesgo para el desarrollo de cálculos urinarios; las recomendaciones más recientes referentes a los tratamientos se formularon con una menor contundencia de la evidencia.

Las terapias medicamentosas, las cuales están primariamente dirigidas contra anormalidades metabólicas específicas, han demostrado ser superiores con respecto al placebo, o contra grupos control que no reciben tratamiento, en los estudios randomizados³⁴. Desafortunadamente, los RCTs sobre la litiasis renal son relativamente escasos, probablemente debido a que la frecuencia relativamente baja del evento requiere periodos de observación prolongados. Sin embargo, para los propósitos de esta guía nos centramos en los RCTs publicados, a fin de obtener recomendaciones referentes a la terapia farmacológica dirigida a prevenir la recurrencia de los cálculos. Es interesante señalar que nunca se ha demostrado el beneficio de la terapia médica dirigida que apunta hacia anormalidades metabólicas subyacentes específicas con respecto a una terapia empírica administrada sin considerar la base metabólica. Por cierto, diversos RCTs han demostrado un beneficio de la terapia en grupos no seleccionados de pacientes, a pesar de una terapia medicamentosa dirigida para manejar una anormalidad metabólica específica; por ejemplo, las tiazidas^{35, 36}, o citrato de potasio y magnesio³⁷. Se ha demostrado que los diuréticos del grupo de las tiazidas, la terapia medicamentosa mejor estudiada para la prevención de los cálculos, conjuntamente con una elevada ingesta de fluidos, reducen las tasas de recurrencia de los cálculos en los formadores recurrentes de cálculos de calcio³⁸. El efecto no necesariamente está limitado a los formadores de cálculos que tienen hiper calciuria, si bien aun en los estudios en los cuales los pacientes no fueron seleccionados sobre la base de la hiper calciuria, ésta condición probablemente fue la anormalidad metabólica más común. Conjuntamente con una elevada ingesta de fluidos, se ha demostrado que las sales citradas^{37, 39} y alopurinol^{40, 41} son efectivos en reducir el riesgo para el desarrollo de cálculos de calcio, aunque el efecto de alopurinol está limitado a los pacientes hiperuricosúricos y/o hiperuricémicos. En consecuencia, para ser estrictamente exactos, las

recomendaciones emitidas por el Panel tendrían que estar restringidas a los grupos específicos de formadores de cálculos evaluados en los RCTs limitados (esto es, varones con hipercalciuria y formadores recurrentes de cálculos de calcio), para indicarles una dieta con un contenido normal de calcio, baja en proteínas de origen animal y baja en sodio¹⁷. Sin embargo, en algunos casos, se ampliaron las recomendaciones a fin de incluir a una mayor población de formadores de cálculos, aunque la recomendación fue sustentada con una menor contundencia de la evidencia. Será necesario realizar estudios adicionales para determinar si estas recomendaciones son apropiadas para las mujeres o para los formadores de cálculos que son normocalciúricos.

La terapia dietaria nunca ha sido comparada directamente contra la terapia farmacológica. Como tales, las recomendaciones por el Panel incorporan medicamentos y/o una terapia dietaria bajo ciertas circunstancias, hasta que pueda demostrarse la superioridad de la una con respecto a la otra; y a fin de permitir hacer una individualización para pacientes particulares.

ENUNCIADOS DE LA GUIA

Evaluación

Enunciado N° 1 de la Guía.

El clínico deberá realizar una evaluación de tamizaje (screening) consistente en una historia médica y dietaria detallada, a la vez de evaluar la bioquímica del suero y solicitar un examen de orina en todo paciente recién diagnosticado con cálculos renales o ureterales. (Principio Clínico)

Una historia detallada del paciente deberá obtener todas las condiciones médicas, hábitos dietarios o medicaciones que predispongan al desarrollo de la litiasis. Las condiciones asociadas con la aparición de cálculos incluyen a las siguientes: obesidad, hipertiroidismo, gota, acidosis tubular renal (RTA, renal tubular acidosis) de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, enfermedades óseas, hiperparatiroidismo primario y estados de malabsorción gastrointestinal debido a una resección intestinal, cirugía bariátrica o enfermedad intestinal o pancreática. Los factores nutricionales asociados con la formación de cálculos, dependiendo del tipo de los mismos y los factores de riesgo, incluyen a una ingesta de calcio por debajo o significativamente por encima de la recomendación dietaria apropiada (RDA, recommended dietary allowance), una baja ingesta de fluidos, una elevada ingesta de sodio, una ingesta limitada de frutas y vegetales; y una elevada ingesta de purinas de origen animal. Deberá interrogarse a los pacientes acerca del uso regular de

alguna medicación o suplemento que provoque cálculos (probenecid, algunos inhibidores de la proteasa, inhibidores de la lipasa, triamterene, quimioterapia, vitamina C, vitamina D, calcio e inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato, acetazolamida y zonisamida).

La historia dietaria del paciente deberá obtener la ingesta diaria promedio de fluidos (cantidades y bebidas específicas), proteínas (tipos y cantidades), calcio, sodio, alimentos con elevado contenido de oxalato, frutas y vegetales, así como suplementos de venta libre.

Los estudios de química del suero deberán incluir a los electrolitos (sodio, potasio, cloro, bicarbonato), calcio, creatinina y ácido úrico, los cuales puedan sugerir la presencia de condiciones médicas subyacentes asociadas con la litiasis (por ejemplo, hiperparatiroidismo primario^{42, 43}, gota, RTA de tipo 1). El examen de orina deberá incluir una evaluación tanto con la tira reactiva como microscópica para determinar el pH de la orina y la presencia de indicadores de infección, así como para identificar cristales patognomónicos del tipo de cálculos. Deberá obtenerse un urocultivo en los pacientes con un examen de orina sugerente de una infección del tracto urinario (ITU), o en los pacientes con infecciones recurrentes del tracto urinario. La presencia de un pH elevado en la orina (>7.0) o de microorganismos que disgregan la urea, tales como las especies de *Proteus*, genera la posibilidad de la presencia de cálculos de estruvita.

Enunciado N° 2 de la Guía.

Los clínicos deberán obtener los niveles séricos de la hormona paratiroidea intacta (PTH, parathyroid hormone) como parte de la evaluación inicial, si se sospecha la presencia de hiperparatiroidismo primario. (Principio Clínico)

Deberá sospecharse la presencia de hiperparatiroidismo primario cuando los niveles séricos de calcio estén elevados o estén en el rango alto de la normalidad. Una composición predominante de fosfato de calcio en los cálculos, niveles elevados de calcio urinario o valores de la PTH en un rango medio a la vez de valores altos de calcio en el suero pueden llevar adicionalmente a la sospecha de hiperparatiroidismo primario. Además, la medición de los niveles de la vitamina D puede ser de ayuda, puesto que los valores bajos de la vitamina D pueden enmascarar al hiperparatiroidismo primario, o pueden contribuir con el hiperparatiroidismo secundario. Valores elevados o en el rango normal alto de la PTH en estas instancias deberán llevar a que se realice una evaluación endocrinológica en mayor

detalle, con estudios por imágenes, o refiriendo al paciente para que se considere hacer una paratiroidectomía.

Enunciado N° 3 de la Guía.

Cuando se recupere un cálculo, los clínicos deberán solicitar un análisis de dicha pieza por lo menos una vez. (Principio Clínico)

La composición de los cálculos con ácido úrico, cistina o estruvita implica la presencia de anomalías metabólicas o genéticas específicas; y conocer la composición de los cálculos puede ayudar a dirigir las medidas preventivas^{44, 45}. Los cálculos constituidos por fosfato de calcio tienen una mayor probabilidad de estar asociados con ciertas condiciones médicas, tales como la acidosis tubular renal (RTA, renal tubular acidosis) de tipo 1, hiperparatiroidismo primario, espongiosis medular renal y el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica^{44, 45}.

Enunciado N° 4 de la Guía.

Los clínicos deberán obtener estudios por imágenes o revisar aquellos que se encuentren disponibles, a fin de cuantificar la carga de cálculos. (Principio Clínico)

Los cálculos renales múltiples o bilaterales en la presentación inicial pueden poner a un formador de cálculos en un mayor riesgo para recurrencia. La nefrocalcinosis implica la presencia de un trastorno metabólico subyacente (por ejemplo, acidosis tubular renal [RTA, renal tubular acidosis] de Tipo 1, hiperparatiroidismo primario, hiperoxaluria primaria) o de una condición anatómica subyacente (espongiosis medular renal), los cuales predisponen a la formación de cálculos.

Enunciado N° 5 de la Guía.

Los clínicos deberán solicitar pruebas metabólicas adicionales en los pacientes de alto riesgo o en aquellos que por primera vez forman cálculos, así como en los que forman cálculos recurrentemente. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Se ha demostrado que la saturación urinaria de las sales formadoras de cálculos correlaciona con la composición de los mismos, sugiriendo que puede utilizarse un estudio de la orina de 24 horas para informar y monitorizar los protocolos de tratamiento^{46, 47}. Los formadores de cálculos de alto riesgo y/o los recurrentes tienen la probabilidad de beneficiarse con el estudio metabólico y una terapia médica; e incluyen a aquellos con una historia familiar de cálculos,

enfermedad malabsortiva intestinal o resección intestinal, infecciones recurrentes del tracto urinario, obesidad o condiciones médicas que predisponen a la formación de cálculos (por ejemplo, acidosis tubular renal [RTA, renal tubular acidosis] de Tipo1, hiperparatiroidismo primario, gota, diabetes mellitus de tipo 2). Los pacientes con un riñón solitario son considerados como "de alto riesgo", debido a las implicaciones serias por el pasaje de los cálculos / obstrucción de la vía urinaria en un riñón solitario. Los formadores recurrentes de cálculos incluyen a los pacientes con episodios repetidos de litiasis, así como a aquellos con múltiples cálculos en la presentación inicial. Adicionalmente, podría ofrecerse pruebas metabólicas a los formadores de cálculos por primera vez, a fin de ayudar a dirigir las recomendaciones dietarias o para potencialmente iniciar la medicación.

La identificación de factores de riesgo metabólicos y ambientales puede ayudar a dirigir la terapia dietaria y la terapia médica. Se ha demostrado que una terapia nutricional específica, orientada tanto por una evaluación de la dieta como por las pruebas metabólicas, es más efectiva en comparación con las medidas dietarias generales en cuanto a prevenir los cálculos recurrentes¹⁸. Si bien no se ha demostrado en definitiva el beneficio de una terapia médica dirigida con respecto a un tratamiento empírico, estudios observacionales sustentan la efectividad de un abordaje dirigido^{48, 49}. Sin embargo, estudios randomizados y controlados han demostrado beneficios asociados tanto con una terapia empírica como con una terapia médica dirigida³⁸.

Enunciado N° 6 de la Guía.

Las pruebas metabólicas deberán consistir en una o dos colecciones de orina total de 24 horas, obtenidas sin una dieta especial; y analizadas como mínimo en cuanto al volumen total, pH, calcio, oxalato, ácido úrico, citrato, sodio, potasio y creatinina. (Opinión de Expertos)

Existen opiniones contradictorias en la literatura con respecto a si es apropiada una recolección de orina de 24 horas para identificar adecuadamente las anomalías urinarias⁵⁰⁻⁵⁴. En ausencia de un consenso claro, podrán obtenerse una o dos recolecciones de orina de 24 horas, aunque el Panel prefiere dos recolecciones. Deberá determinarse la exactitud de una recolección de orina de 24 horas antes de la interpretación de los resultados. Para determinar la idoneidad de la recolección de orina de 24 horas, deberá considerarse medir la excreción urinaria de creatinina en 24 horas, tomando en cuenta el género del paciente y su peso corporal, así como la recordación

por parte del paciente, de las horas de inicio y final de su recolección de orina.

Otros parámetros urinarios pueden ser de ayuda en las evaluaciones inicial y de seguimiento de los formadores de cálculos. Muchos laboratorios comerciales proporcionan datos de la sobresaturación urinaria de las sales formadoras de cálculos como parte del panel para el análisis de la recolección de orina de 24 horas, o dicho parámetro puede calcularse utilizando un programa de computadoras. La sobresaturación puede orientar y monitorizar la efectividad del tratamiento; y, como tal, es útil como parte de la evaluación inicial de la orina recolectada durante 24 horas^{46, 47, 55}. Del mismo modo, los marcadores de la ingesta de proteínas, tales como el nitrógeno ureico en la orina o el sulfato urinario, reflejan la ingesta de proteínas de origen animal; y pueden utilizarse para evaluar la adherencia con la dieta. Finalmente, pueden compararse los niveles urinarios de potasio determinados al inicio contra el potasio urinario obtenido durante el seguimiento, a fin de evaluar el cumplimiento con los regímenes de medicación.

En los formadores de cálculos, con cálculos de cistina conocidos o con una historia familiar de cistinuria, o en aquellos en quienes se sospecha cistinuria, adicionalmente deberá medirse el contenido urinario de cistina.

Deberá sospecharse la presencia de hiperoxaluria primaria cuando la excreción urinaria de oxalato exceda 75 mg/día en adultos sin disfunción intestinal. Deberá considerarse referir a estos pacientes para pruebas genéticas y/o para estudios de orina especializados⁵⁶.

Enunciado N° 7 de la Guía.

Los clínicos no deberán realizar como rutina la prueba de "carga rápida de calcio" para distinguir entre los tipos de hipercalcemia. (Recomendación; Contundencia de la Evidencia: Grado C)

No se ha demostrado que el empleo de la prueba de carga oral rápida de calcio para distinguir entre los tipos de hipercalcemia modifique la práctica clínica^{57, 58}.

Terapias Dietarias

Enunciado N° 8 de la Guía.

Los clínicos deberán recomendar a todos los formadores de cálculos una ingesta de fluidos que lleve a tener un volumen urinario de por lo menos 2.5 litros por día. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

La nefrolitiasis es una enfermedad con una mayor

concentración urinaria de sales formadoras de cálculos; y el volumen de la orina es un determinante mayor de la concentración de los factores litogénicos. La ingesta de fluidos es el principal determinante del volumen urinario; y, como tal, una elevada ingesta de fluidos es un componente crítico para la prevención de los cálculos. Estudios observacionales^{23, 24, 29} y un estudio randomizado y controlado²⁰ han demostrado que una mayor ingesta de fluidos reduce el riesgo para la formación de cálculos. Si bien no existe un umbral definitivo para el volumen urinario y un mayor riesgo (la relación es continua y puede no ser lineal), una meta aceptada es por lo menos 2.5 litros de orina por día. Debido a las pérdidas insensibles y a la ingesta variable de fluidos contenidos en los alimentos, no es apropiado establecer una recomendación universal para la ingesta total de fluidos. En lugar de ello, deberá adaptarse la recomendación para los pacientes individuales utilizando la información referente al volumen total, obtenida a partir de las recolecciones de orina de 24 horas. No existe información que sustente el empleo del color de la orina como guía; y se requiere balancear el deseo de tener la orina constantemente diluida contra la necesidad de dormir y cumplir con las actividades concernientes a la vida diaria, incluyendo el trabajo y los estudios.

Estudios observacionales han encontrado que ciertas bebidas pueden estar asociadas con el riesgo para la formación de cálculos, más allá de su impacto en el volumen urinario. Por cierto, se ha demostrado en estudios observacionales que las bebidas alcohólicas, el café, el café descafeinado, el té y el vino están asociados con un menor riesgo de formación de cálculos^{26, 59, 60}, en tanto que los refrescos endulzados con azúcar demostraron un mayor riesgo³³. Sin embargo, no se ha evaluado a estas bebidas en estudios randomizados. Por otro lado, un solo estudio randomizado demostró beneficio con una reducción en el consumo de gaseosas, aunque el beneficio se debió por lejos a una menor ingesta de gaseosas en base a ácido fosfórico (por ejemplo, cola); y la reducción global en la tasa de recurrencia de los cálculos fue de solamente un 6% menos cálculos a 3 años en comparación con el grupo control, el cual no redujo el consumo de gaseosas²¹.

Enunciado N° 9 de la Guía.

Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de calcio y con niveles urinarios de calcio relativamente elevados, que limiten la ingesta de sodio y que consuman 1,000–1,200 mg de calcio dietario por día. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Existe evidencia substancial que demuestra que una

dieta con un menor contenido de calcio, en ausencia de otras medidas dietarias específicas, está asociada con un mayor riesgo de formación de cálculos. En el caso de los cálculos de oxalato de calcio, un mecanismo potencial para explicar esta aparente paradoja es que una menor ingesta de calcio da como resultado una cantidad insuficiente de dicho elemento para ligarse al oxalato dietario en los intestinos; en consecuencia, aumentando la absorción de oxalato y la excreción urinaria del mismo. En contraste, se demostró en estudios de cohorte a gran escala realizados en mujeres y varones que la recomendación dietaria apropiada (RDA, recommended dietary allowance) de calcio, definida como 1,000–1,200 mg/día para la mayoría de los individuos, estuvo asociada con un menor riesgo. Tales estudios observacionales prospectivos mostraron consistentemente un menor riesgo independiente para la formación de cálculos con una mayor ingesta dietaria de calcio^{23, 24, 28, 29, 61}. Los estudios observacionales en mención no tuvieron información acerca de la composición de los cálculos o de la composición de la orina para la cohorte en su totalidad, pero en el subgrupo de participantes con registros médicos, el oxalato de calcio correspondió al tipo más común de cálculos; y se recolectaron los valores de la orina de 24 horas en un subgrupo de participantes.

La sal de la dieta (cloruro de sodio) está ligada a la excreción urinaria de calcio⁶². Un estudio randomizado demostró que una dieta con un menor contenido de sal, conjuntamente con la ingesta recomendada de calcio y un bajo consumo de proteínas de origen animal, redujo la excreción urinaria de calcio en formadores de cálculos con hiper calciuria¹⁷. El Panel respalda una meta de ≤ 100 mEq (2,300 mg) para la ingesta diaria de sodio. Como esta cifra puede ser una meta difícil de alcanzar, especialmente de una sola vez, pueden ser de ayuda metas progresivas y combinadas para reducir la ingesta de sodio.

Un estudio clínico randomizado y controlado, de cinco años de duración, comparó la recurrencia de los cálculos en varones con una historia de nefrolitiasis por oxalato de calcio e hiper calciuria idiopática que fueron asignados para recibir una dieta baja en calcio (400 mg/día) o a una dieta con un contenido normal de calcio (1,200 mg/día) y con menores cantidades de proteínas de origen animal y sodio; se recomendó a ambos grupos que limiten la ingesta de oxalato¹⁷. Al final del estudio, el riesgo para desarrollar un cálculo recurrente estando con la dieta con un contenido normal de calcio fue 51% menor en comparación con la dieta con un bajo contenido de calcio. Si bien los niveles urinarios de calcio declinaron en ambos grupos, aumentaron los niveles urinarios de oxalato en el grupo que recibió las menores cantidades de calcio; y

disminuyeron en el grupo que recibió cantidades normales de calcio. Como el sodio y las proteínas de origen animal en la dieta pueden contribuir con la formación de cálculos de calcio, el estudio en mención no enfocó directamente el papel independiente del calcio dietario en la patogénesis de los cálculos renales.

En contraste, el calcio suplementario puede estar asociado con un mayor riesgo para la formación de cálculos. En un estudio observacional realizado en mujeres de edad avanzada, las usuarias de suplementos de calcio tuvieron una probabilidad 20% mayor para formar un cálculo en comparación con las mujeres que no tomaron suplementos²⁴. En mujeres y varones más jóvenes, no hubo asociación entre el uso de suplementos de calcio y el riesgo para la formación de cálculos²⁹. El estudio clínico de la Iniciativa para la Salud de las Mujeres (Women's Health Initiative) también demostró un mayor riesgo para desarrollar cálculos con la suplementación con calcio; pero, notablemente, las usuarias de los suplementos tuvieron una ingesta total de calcio que excedió el límite superior de la recomendación diaria⁶³. La discrepancia entre los riesgos asociados con el calcio dietario y los suplementos de calcio puede deberse al momento de la ingesta de los suplementos de calcio y/o a la demasiado entusiasta suplementación con calcio, lo cual dio como resultado un exceso de calcio total (proveniente tanto de los alimentos como de los suplementos).

Muchos pacientes están en capacidad de obtener niveles diarios adecuados de calcio a partir de los alimentos y las bebidas, de las fuentes tradicionales, tales como los productos lácteos; y también de los refrescos y alimentos fortificados con calcio, muchos de los cuales no son lácteos: la suplementación con calcio no es necesaria en estos pacientes. La ingesta total de calcio no deberá exceder 1,000–1,200 mg por día. Si un paciente con urolitiasis por calcio utiliza suplementos de calcio, él o ella deberá recolectar orina de 24 horas estando con y sin el suplemento. Si la sobresaturación urinaria de la sal de calcio en cuestión aumenta durante el periodo de uso del suplemento, entonces deberá discontinuarse su empleo.

Enunciado N° 10 de la Guía.

Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de oxalato de calcio y con un contenido urinario de oxalato relativamente alto, que limiten la ingesta de alimentos ricos en oxalato y que mantengan un consumo normal de calcio. (Opinión de Expertos)

Los niveles urinarios elevados de oxalato están asociados con un mayor riesgo para desarrollar nefrolitiasis⁶⁴; en consecuencia, por lo general se ha

Terapias Dietarias

recomendado a los formadores de cálculos de calcio que restrinjan la ingesta de alimentos ricos en oxalato. Está disponible en Internet una lista amplia que indica el contenido de oxalato en los alimentos, por cuenta de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard (Harvard School of Public Health): (<https://regepi.bwh.harvard.edu/health/Oxalate/files/Oxalate%20Content%20of%20Foods.xls>, se accedió el 23 de Febrero del 2014). Como también se ha demostrado que los factores no dietarios influyen en los niveles urinarios de oxalato⁶⁵, deberá evitarse consumir las dietas restrictivas con un bajo contenido de oxalato, puesto que algunos alimentos a menudo considerados como de "alto" contenido de oxalato pueden tener otros beneficios en la salud (por ejemplo, diversas frutas y vegetales). Por ejemplo, se encontró que los individuos en estudios de cohortes que consumieron alimentos más consistentes con la dieta de los Abordajes Dietarios para Detener la Hipertensión (DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension), sin restricciones de oxalato, tuvieron un riesgo significativamente menor para desarrollar cálculos renales³¹. La dieta DASH tiene un elevado contenido de frutas y vegetales, un contenido moderado de productos lácteos bajos en grasa; y es baja en proteínas de origen animal.

El oxalato urinario también es modulado por la ingesta de calcio, la cual influye en la absorción intestinal de oxalato. Estudios de cohorte a gran escala han demostrado un mayor riesgo para la formación de cálculos con dietas que tienen un menor contenido de calcio^{24, 28, 29}; y también han encontrado que las dietas con un mayor contenido de calcio están asociadas con una menor excreción de oxalato⁶⁵. Cuando se consumió la cantidad diaria recomendada de calcio dietario, el riesgo para formar cálculos de oxalato de calcio no estuvo significativamente afectado, a pesar de una ingesta relativamente alta de oxalato en la dieta⁶⁶. Un estudio randomizado y controlado realizado en formadores recurrentes de cálculos de oxalato de calcio y con hipercalciuria encontró una menor frecuencia de recurrencia de los cálculos en los varones que consumían una mayor cantidad de calcio, una menor cantidad de sodio y un menor contenido de proteínas de origen animal¹⁷. Consecuentemente, deberá recomendarse a los pacientes con hiperoxaluria y una historia de cálculos de oxalato de calcio, que consuman calcio proveniente de los alimentos y de las bebidas, primariamente en el momento de las comidas, a fin de estimular la ligazón gastrointestinal de oxalato, pero la ingesta total de calcio no deberá exceder 1,000–1,200 mg por día.

Sin embargo, cabe señalar que los pacientes con hiperoxaluria entérica y niveles elevados de oxalato urinario, tales como aquellos con condiciones de

malabsorción (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal o que han sido sometidos a un bypass gástrico de tipo Roux-en-Y) pueden beneficiarse de dietas más restrictivas en oxalato, así como de mayores ingestas de calcio, lo cual puede incluir suplementos, administrados en el momento específico de las comidas^{67–70}. En tales casos, el calcio servirá como ligador del oxalato, de manera tal que aparecerá en las heces una proporción significativa. Sin embargo, puede utilizarse la monitorización de la orina de 24 horas, a fin de asegurarse que ello no traiga como consecuencia hipercalciuria.

Otros factores que pueden contribuir con niveles más elevados de oxalato en la orina incluyen a la vitamina C y a otros suplementos nutricionales de venta libre. La vitamina C, administrada en dosis mucho mayores que las obtenidas solamente con los alimentos y las bebidas, contribuye con los mayores niveles urinarios de oxalato^{71, 72}, puesto que el ácido ascórbico es metabolizado a oxalato. También se ha ligado a la ingestión de tabletas de cúrcuma y arándanos con niveles más elevados de oxalato en la orina^{73, 74}. En consecuencia, deberá evitarse consumir vitamina C y otros suplementos de venta libre. Finalmente, se ha sugerido un papel para otros suplementos nutricionales, tales como la vitamina B6 (piridoxina), los ácidos grasos omega-3 y los probióticos^{28, 75–79}, en reducir la excreción urinaria de oxalato en formadores idiopáticos de cálculos de calcio. Sin embargo, la información es insuficiente como para generar recomendaciones al respecto. Las recolecciones de orina de 24 horas antes y después de la intervención pueden ayudar a determinar si existe algún beneficio con alguna medida dietaria que se incorpore.

Enunciado N° 11 de la Guía.

Los clínicos deberán estimular a los pacientes con cálculos de calcio y niveles urinarios de citrato relativamente bajos, que aumenten su ingesta de frutas y vegetales, y que limiten el consumo de proteínas no lácteas de origen animal. (Opinión de Expertos)

El citrato urinario es un potente inhibidor de la formación de cálculos de calcio⁸⁰. Si bien la hipocitraturia tiene definiciones variables, la mayoría de individuos saludables excreta al menos 600 mg de citrato por día en la orina; y muchos piensan que este nivel urinario deberá constituir la meta mínima para tal excreción en los formadores de cálculos. La hipocitraturia es un factor de riesgo común para la litiasis, con una prevalencia estimada de 20–60%^{81, 82}. La excreción urinaria de citrato es determinada por la condición ácido-básica; la acidosis metabólica o la carga de ácido en la dieta favorecen la reabsorción renal de

citrato; en consecuencia, reduciendo su excreción urinaria. Una serie de condiciones médicas, tales como la acidosis tubular renal y la diarrea crónica, así como algunas medicaciones, tales como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, pueden promover la hipocitraturia⁸². La acidosis puede surgir por una dieta que sea desmesuradamente rica en alimentos con una elevada carga potencial de ácido renal en comparación con los alimentos con un bajo contenido ácido (por ejemplo, de pH alcalino)⁸³. Los alimentos que proporcionan una carga de ácido incluyen a las carnes rojas, pescado, aves, queso, huevos; y, en una menor magnitud, los granos. Los alimentos que confieren una carga alcalina incluyen a casi todas las frutas y vegetales. La leche y el yogur, al igual que las grasas, esencialmente son neutras en cuanto a la carga de ácido⁸⁴.

Si la evaluación de la dieta sugiere que la carga de ácido de los alimentos contribuye con niveles urinarios bajos de citrato, deberá instruirse a los pacientes para que aumenten la ingesta de frutas y vegetales; y que reduzcan la ingesta de alimentos con un rico contenido ácido. Sin embargo, puede ser suficiente recomendar una mayor ingesta de frutas y vegetales, sin prestar atención a otros aspectos de la dieta, puesto que se ha demostrado que aumenta el contenido de citrato en la orina solamente con esta intervención⁸⁵. En la mayoría de las circunstancias; y, ciertamente, cuando se tiene como meta perder peso o mantenerlo, se requiere hacer una reducción en las calorías provenientes de otros alimentos al consumir un mayor contenido de calorías asociado con los alimentos recomendados.

El citrato en la dieta aumenta la excreción urinaria de citrato a través de la conversión *in vivo* a bicarbonato, en tanto que puede recircular una pequeña cantidad, la cual es filtrada por los riñones⁸⁶. Se ha propuesto al citrato alcalino en la dieta como una alternativa al citrato farmacológico para aumentar la excreción de citrato^{60, 87}. Si bien se ha evaluado a una serie de frutas y jugos en cuanto a su efecto sobre los factores de riesgo para la formación de cálculos urinarios⁸⁸⁻⁹³, ninguno ha sido prospectivamente valorado en un estudio clínico randomizado que evalúe la formación real de cálculos. Consecuentemente, existe información insuficiente sobre la cual puedan formularse recomendaciones dietarias específicas.

Enunciado N° 12 de la Guía.

Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de ácido úrico o con cálculos de calcio y niveles urinarios de ácido úrico relativamente elevados, que la limitación del consumo de proteínas no lácteas de origen animal

puede ayudar a reducir la recurrencia de los cálculos. (Opinión de Expertos)

El ácido úrico en la orina se deriva a partir de fuentes tanto endógenas como exógenas. Se estima que las purinas derivadas de la dieta abarcan un 30% del ácido úrico en la orina⁹⁴. Casi todos los alimentos contienen purinas, pero pueden tener efectos biológicos diferenciales, dependiendo del origen del alimento. La ingesta típica de purinas en los Estados Unidos es en promedio 500–1,500 mg/día, incluyendo a las fuentes tanto de origen animal como vegetal, aunque estas últimas pueden abarcar solamente un 20% del total en la mayoría de los casos.⁹⁵

No se identificaron estudios relevantes que refuten o confirmen el uso de la dieta para manejar los niveles elevados de ácido úrico en la orina en los formadores de cálculos de ácido úrico o de calcio. No obstante, si la evaluación de la dieta sugiere que la ingesta de purinas contribuye con los niveles elevados de ácido úrico en la orina, los pacientes podrán beneficiarse de limitar los alimentos con un contenido elevado y moderadamente elevado de purinas. Si bien el contenido reportado de purinas en los alimentos es variable, por lo general se considera que los alimentos "ricos en purinas" son aquellos que contienen más de 150 mg/porción de 3 onzas. Estos incluyen a peces y productos marinos específicos (anchoa, sardina, arenque, caballa, vieira [ostión] y mejillón), aves marinas, vísceras, tejido glandular, salsas y extractos de carne. Las fuentes "moderadamente elevadas" de purinas incluyen a otros mariscos y peces, carnes de caza, carne de cordero, carne de res, carne de cerdo, aves y sopas y caldos en base a carne^{96, 97}. Observar que un individuo puede raramente o nunca consumir alimentos "ricos en purinas", pero habitualmente puede consumir porciones grandes de alimentos que están en la categoría de "moderadamente elevados". Adicionalmente, no se recomienda reducir la ingesta de "carnes rojas" sin también enfocarse en el pescado y en las aves, puesto que la totalidad de tales alimentos está asociada con una mayor excreción urinaria de ácido úrico⁹⁸.

Finalmente, la formación y el crecimiento de los cristales de ácido úrico ocurren en una orina más ácida⁹⁴. En consecuencia, deberá recomendarse a los pacientes con una historia de cálculos de ácido úrico para que aumenten la carga alcalina y disminuyan la carga ácida de su dieta, en un esfuerzo por aumentar el pH de la orina y reducir la acidez de la misma. Los alimentos que confieren una carga renal alcalina incluyen a la mayoría de las frutas y vegetales, en tanto que la leche y el yogur son neutros en cuanto al contenido ácido; y las carnes, el pescado, los mariscos, las aves, el queso, los huevos y los granos en su totalidad confieren una carga ácida⁹⁹.

Terapias Dietarias y Farmacológicas

Enunciado N° 13 de la Guía.

Los clínicos deberán recomendar a los pacientes con cálculos de cistina que limiten la ingesta de sodio y de proteínas. (Opinión de Expertos)

Los pacientes con cistinuria tienen frecuencias elevadas de recurrencia de los cálculos y a menudo requieren procedimientos urológicos, a pesar del manejo médico¹⁰⁰. Deberá ofrecerse terapia dietaria en combinación con una terapia farmacológica. Como la formación de cálculos de cistina es impulsada por lejos por la concentración de cistina, una elevada ingesta de fluidos es particularmente importante en los formadores de cálculos de cistina. La meta para el volumen de la orina típicamente es mayor que la recomendada para otros formadores de cálculos, debido a la necesidad de reducir la concentración urinaria de cistina a valores por debajo de 250 mg/L¹⁰⁰. A menudo se requiere la ingesta de al menos cuatro litros por día para alcanzar esta meta. También deberá recomendarse una restricción del sodio dietario, puesto que se ha demostrado que una menor ingesta de sodio reduce la excreción de cistina¹⁰¹⁻¹⁰³. Una meta razonable para la ingesta de sodio en los individuos con cistinuria es 100 mEq (2,300 mg) o menos por día.

Se ha sugerido a la limitación de la ingesta de proteínas de origen animal como un medio para disminuir la carga de substratos de cistina, puesto que todos los alimentos de origen animal son ricos en cistina y metionina, la cual es metabolizada a cistina. Las dietas con contenidos limitados de proteínas de origen animal también pueden promover una mayor ingesta de frutas y vegetales que su vez ayudan a la alcalinización de la orina y favorecen la solubilidad de la cistina. La excreción urinaria de cistina disminuyó significativamente en los pacientes cistinúricos homocigóticos que fueron mantenidos con una dieta con un bajo contenido de proteínas (9% del total de calorías), en comparación con aquellos con una dieta en la cual las proteínas constituyeron un 27% del total de calorías¹⁰⁴. Sin embargo, deberá recomendarse con cautela la restricción de proteínas, puesto que la metionina es un aminoácido esencial para el crecimiento; y su contenido está limitado en los alimentos de origen vegetal.

Terapias Farmacológicas**Enunciado N° 14 de la Guía.**

Los clínicos deberán ofrecer diuréticos del grupo de las tiazidas a los pacientes con niveles elevados o relativamente elevados de calcio en la orina y con cálculos de calcio recurrentes. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Diversos estudios randomizados y controlados han demostrado que los diuréticos del grupo de las tiazidas reducen la formación de cálculos renales recurrentes de calcio^{35, 36, 105-108}. Los medicamentos y dosis específicos asociados con un efecto de hipocalciuria incluyen a los siguientes: hidroclorotiazida (25 mg por la vía oral, dos veces por día; 50 mg por la vía oral, una vez por día), clortalidona (25 mg por la vía oral, una vez por día) e indapamida (2.5 mg por la vía oral, una vez por día). Deberá continuarse con la prescripción dietaria, especialmente la restricción de la ingesta de sodio, cuando se prescriban las tiazidas, con el fin de maximizar el efecto de hipocalciuria y limitar las pérdidas de potasio. Puede requerirse una suplementación de potasio (sea como citrato de potasio o cloruro de potasio) cuando se utilice la terapia con tiazidas, debido a los efectos hipokalémicos de estas medicaciones. También deberá estimularse el consumo de fuentes dietarias de potasio, tales como ciertas frutas y vegetales con un bajo contenido de oxalato. La adición de amiloride o espironolactona puede evitar la necesidad de una suplementación de potasio. Deberá evitarse el uso de triamterene, el cual si bien es un medicamento ahorrador de potasio, ya que se ha reportado la aparición de cálculos formados por este compuesto.

Si bien ningún estudio randomizado ha enfocado específicamente a los formadores de cálculos de fosfato de potasio, estos individuos fueron incluidos entre los sujetos en algunos de los estudios anteriormente mencionados. En consecuencia, deberá considerarse a la terapia con tiazidas como apropiada para los formadores de cálculos tanto de oxalato de calcio como de fosfato de calcio. Del mismo modo, si bien los estudios fueron conducidos exclusivamente en pacientes con formación recurrente de cálculos, el Panel piensa que algunos formadores de cálculos por primera vez y de alto riesgo también podrían beneficiarse de la terapia con tiazidas, tales como aquellos con un riñón único, los afectados por hipertensión o los que tienen una gran carga de cálculos, o los individuos que son refractarios a otras maniobras que alivian el riesgo.

Enunciado N° 15 de la Guía.

Los clínicos deberán ofrecer una terapia con citrato de potasio a los pacientes con cálculos de calcio recurrentes y con niveles urinarios bajos o relativamente bajos de citrato. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Estudios prospectivos, randomizados y controlados han demostrado que la terapia con citrato de potasio está asociada con un menor riesgo para formar cálculos de calcio recurrentes^{37, 39, 109, 110}. Los pacientes en los estudios citados tuvieron una excreción urinaria de

citrato durante 24 horas que fue baja o que estuvo en el extremo inferior del rango normal. Los pacientes formadores de cálculos de calcio y con una excreción normal de citrato, pero con un pH urinario bajo, también pueden beneficiarse con una terapia con citrato. Finalmente, deberá ofrecerse una terapia con citrato de potasio a los formadores de cálculos de fosfato de calcio con hipocitraturia, debido a que el citrato es un potente inhibidor de la cristalización del fosfato de calcio. Sin embargo, también existe un riesgo de que el pH urinario más elevado pueda promover la formación de cálculos de fosfato de calcio, o que cambie a los pacientes, de formadores de cálculos de oxalato de calcio a formadores de cálculos de fosfato de calcio. Ningún estudio randomizado y controlado ha evaluado el beneficio o el riesgo de administrar una terapia con citrato de potasio a los formadores de cálculos de fosfato de calcio, aunque estudios observacionales no randomizados realizados en pacientes con acidosis tubular renal, los cuales típicamente producen cálculos de fosfato de calcio, sugieren que el citrato posee un efecto benéfico neto¹¹¹. Una mayor ingesta de fluidos, la restricción de sodio, ingerir buenas cantidades de frutas y vegetales para contrarrestar a los alimentos que confieren una carga ácida (ver el Enunciado N° 11 de la Guía), así como el uso de diuréticos del grupo de las tiazidas para reducir la excreción urinaria de calcio puede mejorar la seguridad y la eficacia de la terapia con citrato.

Se prefiere citrato de potasio antes que citrato de sodio, puesto que la carga de sodio en este último puede aumentar la excreción urinaria de calcio¹¹². Sin embargo, deberá considerarse emplear otros agentes, tales como bicarbonato de sodio o citrato de sodio, si el paciente estuviera en riesgo para desarrollar hiperkalemia.

Enunciado N° 16 de la Guía.

Los clínicos deberán ofrecer alopurinol a los pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio que tengan hiperuricosuria y niveles normales de calcio en la orina. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Un estudio prospectivo randomizado y controlado demostró que alopurinol redujo el riesgo de formación recurrente de cálculos de oxalato de calcio en un contexto de hiperuricosuria (excreción urinaria de ácido úrico >800 mg/día) y normocalciuria⁴⁰. No se ha establecido si el medicamento citado es efectivo en los pacientes con hipercalciuria. La presencia de hiperuricemia no es un criterio requerido para administrar una terapia con alopurinol. Adicionalmente a la medicación, las recomendaciones específicas acerca de limitar el consumo de proteínas no lácteas de origen

animal (ver el Enunciado N° 12 en la Guía) pueden maximizar la eficacia de alopurinol.

Enunciado N° 17 de la Guía.

Los clínicos deberán ofrecer diuréticos del grupo de las tiazidas y/o citrato de potasio a los pacientes con cálculos de calcio recurrentes en quienes estén ausentes otras anomalías metabólicas o que hayan sido manejadas apropiadamente y aun persista la formación de cálculos. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Algunos pacientes no presentan anomalías demostrables en la evaluación de la orina de 24 horas; y aun así continúan formando cálculos. Se ha demostrado que la terapia con tanto tiazidas como citrato de potasio evitan los cálculos recurrentes en los pacientes con niveles urinarios de calcio y citrato en el rango normal, respectivamente^{35-37, 113}. En consecuencia, puede ser apropiado utilizar estas terapias para los pacientes con cálculos recurrentes que no demuestran anomalías urinarias específicas. Para los pacientes sin factores de riesgo identificados para la ocurrencia de nefrolitiasis, citrato de potasio puede ser la terapia de primera línea preferida, dado su perfil con relativamente pocos efectos colaterales. Los pacientes con cálculos de oxalato de calcio o fosfato de calcio podrán beneficiarse de la terapia con tiazidas y/o citrato de potasio.

Enunciado N° 18 de la Guía.

Los clínicos deberán ofrecer citrato de potasio a los pacientes con cálculos de ácido úrico y de cistina, a fin de elevar el pH de la orina hasta alcanzar un nivel óptimo. (Opinión de Expertos)

La solubilidad del ácido úrico y de cistina está aumentada con valores más elevados del pH urinario¹¹⁴. La terapia con citrato de potasio proporciona una carga alcalina que lleva a un mayor pH urinario. Para los formadores de cálculos de ácido úrico, deberá aumentarse el pH urinario a 6.0; y para los formadores de cálculos de cistina, deberá alcanzarse un pH urinario en 7.0. La alcalinización persistente de la orina puede disolver los cálculos de ácido úrico y cistina existentes; y se requiere la administración de la terapia a lo largo del día para mantener valores del pH de la orina consistentemente más elevados. Sin embargo, el éxito de la disolución es variable.

Enunciado N° 19 de la Guía.

Los clínicos no deberán ofrecer rutinariamente alopurinol como terapia de primera línea a los

pacientes con cálculos de ácido úrico. (Opinión de Expertos)

La mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico tienen un pH urinario bajo antes que a la hiperuricosuria como factor de riesgo predominante¹¹⁵. La reducción de la excreción urinaria de ácido úrico con el uso de alopurinol en los pacientes con cálculos de ácido úrico no evitará la formación de cálculos en aquellos que tengan una orina excesivamente ácida. En consecuencia, la terapia de primera línea para los pacientes con cálculos de ácido úrico es la alcalinización de la orina con citrato de potasio. Podrá considerarse a alopurinol como adjunto cuando la alcalinización no sea exitosa (por ejemplo, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica e ileostomías), o para los pacientes que continúan formando cálculos de ácido úrico a pesar de una adecuada alcalinización de la orina.

Enunciado N° 20 de la Guía.

Los clínicos deberán ofrecer drogas del grupo tiol ligadoras de cistina, tales como alfa-mercaptopropionilglicina (tiopronina), a los pacientes con cálculos de cistina que no respondan a las modificaciones de la dieta y a la alcalinización de la orina, o que tengan una carga recurrente de cálculos de gran tamaño. (Opinión de Expertos)

La terapia de primera línea para los pacientes con cálculos de cistina es una mayor ingesta de fluidos, restricción de la ingesta de sodio y de proteínas; y la alcalinización de la orina. Si estas modificaciones no fueran suficientes, los medicamentos del grupo tiol ligadores de cistina constituyen la siguiente línea de terapia¹¹⁶. Tiopronina posiblemente es más efectiva y está asociada con menos eventos adversos en comparación con d-penicilamina; y deberá considerarse primero¹¹⁷. Captopril, otro agente del grupo tiol, no ha demostrado ser efectivo para la prevención de los cálculos de cistina recurrentes¹¹⁸. Su excreción en la orina en dosis máximas no es suficiente para tener un efecto estequiométricamente importante en la ligazón de cistina. Los estudios que sugieren un beneficio con captopril han tenido problemas metodológicos con las pruebas para cistina.

Enunciado N° 21 de la Guía.

Los clínicos podrán ofrecer ácido acetohidroxámico (AHA, acetohydroxamic acid) a los pacientes con cálculos de estruvita residuales o recurrentes, solamente después que se hayan agotado las opciones quirúrgicas. (Opción; Contundencia de la Evidencia: Grado B)

Los cálculos de estruvita ocurren como consecuencia de una infección urinaria con un microorganismo productor de ureasa. Los pacientes tratados por cálculos de estruvita aun pueden estar en riesgo para sufrir infecciones recurrentes del tracto urinario después de haberse retirado el cálculo; y en algunos pacientes la remoción quirúrgica del cálculo no es factible. Estos pacientes se hallan en riesgo para recurrencia o progresión de los cálculos; y se requiere un abordaje médico agresivo para mitigar tal riesgo¹¹⁹. El uso de un inhibidor de la ureasa, en este caso AHA, puede ser beneficioso en estos pacientes, aunque el amplio perfil de efectos colaterales puede limitar su empleo¹²⁰. En particular, los pacientes que toman esta medicación deberán ser monitorizados de cerca en cuanto a la aparición de flebitis y de fenómenos de hipercoagulabilidad¹²¹.

Seguimiento***Enunciado N° 22 de la Guía.***

Los clínicos deberán obtener una muestra única de orina recolectada durante 24 horas, a fin de evaluar los factores de riesgo para la formación de cálculos en un lapso de seis meses de haber iniciado el tratamiento, con la finalidad de evaluar la respuesta a la terapia dietaria y/o médica. (Opinión de Expertos)

El propósito de la terapia dietaria/médica de la nefrolitiasis es promover cambios en el ambiente urinario, que reduzcan la recurrencia o el crecimiento de los cálculos. Estos cambios pueden incluir reducciones en la excreción urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico y cistina, alteraciones en el pH de la orina y aumentos en el volumen urinario y en la excreción de citrato, llevando finalmente a reducciones en la sobresaturación o en la concentración de las sales formadoras de cálculos relevantes. Si bien ello no ha sido claramente demostrado en la forma de estudios prospectivos y randomizados, existe una serie de estudios observacionales y de caso-control que demuestran que tales cambios están asociados con una reducción en la actividad de los cálculos¹²²⁻¹²⁴. En consecuencia, la monitorización de los parámetros urinarios podrá determinar la adherencia de los pacientes y habrá de orientar al clínico en cuanto a hacer ajustes en la terapia. Antes que obtener un panel de bioquímica estándar en todas las muestras de orina recolectada de 24 horas, podrá considerarse realizar pruebas específicas en la orina. Por ejemplo, en los pacientes con cálculos constituidos solamente por ácido úrico, el pH urinario, así como los niveles de ácido úrico y creatinina en la orina podrían ser los parámetros evaluados, en tanto que deberá obtenerse un panel de pruebas más amplio en aquellos pacientes con cálculos de calcio.

Seguimiento

Enunciado N° 23 de la Guía.

Después del seguimiento inicial, los clínicos deberán obtener una muestra única de orina recolectada durante 24 horas, una vez por año o más frecuentemente, dependiendo de la actividad de los cálculos, para evaluar la adherencia de los pacientes y la respuesta metabólica. (Opinión de Expertos)

La monitorización longitudinal de los parámetros urinarios permite la evaluación de la adherencia de los pacientes, la identificación de los pacientes que se tornan refractarios a la terapia y hacer ajustes del tratamiento en el momento apropiado en aquellos individuos con una formación activa de cálculos^{125, 126}. Si los pacientes permanecen libres de cálculos estando con su régimen de tratamiento durante un periodo prolongado de tiempo, podrá considerarse la discontinuación de las pruebas correspondientes al seguimiento.

Enunciado N° 24 de la Guía.

Los clínicos deberán obtener exámenes de sangre en forma periódica, para determinar la aparición de efectos adversos en los pacientes que reciben una terapia farmacológica. (Estándar; Contundencia de la Evidencia: Grado A)

La mayoría de las medicaciones prescritas para la prevención de los cálculos están asociadas con efectos adversos potenciales, algunos de los cuales pueden ser detectados realizando pruebas en sangre. Por ejemplo, la terapia con tiazidas puede promover hipokalemia e intolerancia a la glucosa; alopurinol y tiopronina pueden causar elevaciones en los niveles de las enzimas hepáticas; el ácido acetohidroxámico (AHA, acetohydroxamic acid) y tiopronina pueden inducir anemia y otras anormalidades hematológicas; citrato de potasio puede dar como resultado hiperkalemia. Tal monitorización también permitirá a los clínicos detectar otras anormalidades metabólicas; por ejemplo, los pacientes con hiperparatiroidismo primario no diagnosticado pueden desarrollar hipercalcemia después de haberse iniciado la terapia con tiazidas^{100, 120, 127-133}. Deberá adaptarse el tipo y la frecuencia de las pruebas a las comorbilidades y medicaciones del paciente.

Enunciado N° 25 de la Guía.

Los clínicos deberán obtener estudios repetidos de los cálculos, cuando estén disponibles, especialmente en los pacientes que no responden al tratamiento. (Opinión de Expertos)

Un cambio en la composición del cálculo puede explicar

la falta de respuesta a la terapia médica/dietaria. En consecuencia, en este contexto se justifica realizar un análisis repetido del cálculo. Se han reportado cambios en la composición de los cálculos en los formadores de cálculos de oxalato de calcio que han pasado a ser formadores de cálculos de fosfato de calcio, en tanto que los formadores de cálculos de cistina y ácido úrico pueden tener anormalidades metabólicas adicionales que los predisponen a formar otros tipos de cálculos¹³⁴⁻¹⁴³.

Enunciado N° 26 de la Guía.

Los clínicos deberán monitorizar a los pacientes con cálculos de estruvita en cuanto a las reinfecciones con microorganismos productores de ureasa; y habrán de utilizar estrategias para prevenir tales ocurrencias. (Opinión de Expertos)

Debido a la naturaleza infectada de los cálculos de estruvita, los pacientes continuarán en riesgo para desarrollar infecciones persistentes o recurrentes del tracto urinario aun después de haberse extirpado el cálculo. En consecuencia, se recomienda la monitorización cercana de estos pacientes con el fin de identificar y tratar las infecciones recurrentes. Los pacientes con alteraciones en la anatomía del tracto urinario bajo pueden estar en un riesgo particular para desarrollar reinfecciones y recurrencias. La monitorización deberá incluir hacer vigilancia periódica con urocultivos. En algunos casos, podrán reducirse las recurrencias con una terapia antibiótica profiláctica de largo plazo¹¹⁹.

Enunciado N° 27 de la Guía.

Los clínicos deberán obtener periódicamente estudios por imágenes como seguimiento, para evaluar el crecimiento de los cálculos o la formación de nuevos cálculos sobre la base de la actividad de los mismos (radiografía simple de abdomen, ultrasonografía renal o tomografía computarizada [CT, computed tomography] de dosis bajas). (Opinión de Expertos)

Además de la eliminación de los cálculos, los estudios por imágenes constituyen la manera más sensible para detectar su actividad, definida como crecimiento de los cálculos existentes o aparición de nuevos cálculos. La radiografía de abdomen simple posee las ventajas de estar disponible con facilidad y estar asociada con una exposición limitada a la radiación y menores costos en comparación con otras modalidades. Si bien la sensibilidad y la especificidad de las radiografías de abdomen simple y de los tomogramas abdominales no se aproximan a lo que se obtiene con una CT, la radiografía simple proporciona un método aceptable para evaluar la actividad de los cálculos en la mayoría

de los pacientes con cálculos radiopacos. Reportes recientes acerca del uso de tomogramas digitales sugieren que esta modalidad de estudios por imágenes puede proporcionar una mejor detección de los cálculos radioopacos¹⁴⁴.

Podrán utilizarse otros estudios si las radiografías simples no delinean adecuadamente los cálculos. La ultrasonografía renal es la modalidad preferida de estudio por imágenes para la mayoría de los pacientes con cálculos radiotransparentes, puesto que no hay exposición a radiaciones ionizantes; y típicamente este procedimiento cuesta menos que una CT. Sin embargo, la especificidad y sensibilidad del ultrasonido son inferiores a las de la CT. Finalmente, una CT sin contraste sigue siendo la modalidad de estudio por imágenes más sensible; y, de ser necesario, puede realizarse con efectividad utilizando un protocolo con dosis bajas en muchos pacientes. Se recomienda un intervalo de un año para los pacientes estables, pero ello podrá adaptarse sobre la base de la actividad de los cálculos o en los signos clínicos¹⁴⁵⁻¹⁵⁰.

INVESTIGACIÓN FUTURA

Tratándose de una enfermedad con incidencia y prevalencia relativamente elevada, la investigación acerca de la prevención de la litiasis renal es sorprendentemente escasa. No se han investigado las razones para la falta de trabajos al respecto, pero ello puede relacionarse con los hechos que señalan que los cálculos renales son esporádicos; que el dolor y el malestar asociados son transitorios; que las tasas de recurrencia en los individuos pueden ser elevadas, pero los episodios de cólico renal pueden estar separados por años; por una percepción, correcta o no, de que no es probable que la industria farmacéutica halle beneficios substanciales en la prevención de los cálculos. La reciente revisión del manejo médico, patrocinada por la Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) identificó solamente 28 estudios randomizados y controlados que habían sido realizados hasta el año 2012³⁸.

El interés en los cálculos renales ha crecido en años recientes en dos aspectos importantes; y esperamos que estos factores estimulen un mayor interés en el entendimiento y el tratamiento de la litiasis urinaria. En primer lugar, los cálculos renales parecen estar aumentando en su prevalencia¹. Las hipótesis referentes a este fenómeno van desde los cambios en la dieta (más sal y menos productos lácteos); la creciente epidemia del síndrome metabólico, diabetes y obesidad; los efectos del calentamiento global y la eliminación de la bacteria *Oxalobacter formigenes* por la muy amplia exposición a los antibióticos en la cadena

alimenticia y en diversas instancias. Sería de máxima importancia una monitorización prospectiva del desarrollo de los cálculos renales en las poblaciones en quienes se registran este tipo de exposiciones, a fin de aprender más acerca de las etiologías y las causas principales de la litiasis urinaria.

En segundo término, se ha demostrado consistentemente que los cálculos están asociados con más morbilidad que lo previamente esperado. Las asociaciones con la enfermedad coronaria¹⁵¹, con la hipertensión¹³ y la diabetes¹⁴ han llevado a formular preguntas acerca de cuáles de estos factores son simplemente asociaciones; y cuáles, si las hubiere, se encuentran realmente en las vías de causalidad. Si los cálculos preceden a las comorbilidades citadas, necesitamos entender tales relaciones; si los cálculos son otro indicador de una alteración metabólica resultante de la ganancia de peso, necesitamos hacer avanzar nuestros esfuerzos para intervenir en los regímenes de dieta y ejercicio de nuestros pacientes. La impresión de que los cálculos pueden tener efectos más duraderos o que surjan de factores que en sí son factores de riesgo cardiovascular puede ayudar a los pacientes a entender que un cólico renal tal vez sea un evento centinela.

Teniendo en mente estas interesantes tendencias, tal vez se requiera ampliar el esfuerzo para prevenir los cálculos con la participación de otros grupos de profesionales de la salud. Muchos pacientes jamás acuden a un urólogo, la mayoría jamás acude a un nefrólogo; y pocos son evaluados y reciben recomendaciones personales referentes a los regímenes individualizados para enfocar la prevención de los cálculos. Los médicos de atención primaria y otros profesionales de la salud son expertos en recomendar la pérdida de peso, hacer ejercicio y dejar de fumar. Si progresara la investigación referente a la implementación de los regímenes para la prevención de cálculos en las salas de emergencia y en los consultorios de atención primaria, la recurrencia de los cálculos sería el campo de trabajo de un grupo de profesionales de la salud mucho más grande. Conjuntamente con el potencial para prevenir y aliviar el sufrimiento humano, existen muchas razones para pensar que la investigación acerca de la prevención de los cálculos renales también podría tener un impacto económico¹⁵. Una amplia gama de profesionales de la salud están en capacidad de implementar tales estrategias sin requerir tener una visión muy sofisticada de la bioquímica urinaria.

Observamos que si bien tanto la manipulación dietaria¹⁷ como las medicaciones, en este caso, tiazidas,

alopurinol y citrato³⁸ en su totalidad han demostrado tener eficacia en la prevención de los cálculos renales, los méritos relativos de la dieta y de las medicaciones nunca han sido comparados en una forma directa. Puede haber variables importantes centradas en los pacientes, las cuales determinan cuáles de los formadores de cálculos están en la mejor capacidad de adherirse a una medicación y responder favorablemente; y cuáles prefieren la manipulación dietaria. La determinación de las características de los pacientes que van bien en una u otra vertiente proporcionaría una importante ayuda para los profesionales de la salud interesados en prescribir estrategias preventivas exitosas. Deberá examinarse si la modificación de tales exposiciones habrá de modificar la prevalencia de los cálculos.

Más aun, se espera que la revolución en la genética le otorgue poder al diagnóstico y la prevención de la enfermedad; y, ciertamente, el progreso está ocurriendo lentamente. El descubrimiento reciente de mutaciones en el gen CYP24A1, el encargado de codificar a la 24-hidroxilasa que inactiva a la 1,25-dihidroxitamina D, como causa de hipercalcemia y cálculos renales,¹⁵²⁻¹⁵⁴ sirve como un ejemplo que señala que la genética puede descubrir correlaciones importantes de genotipo y fenotipo. Se está investigando a gran escala las causas genéticas raras de los cálculos renales; y ello puede generar una mejor visión de los mecanismos y tratamientos de la enfermedad idiopática más común que afecta a grandes poblaciones¹⁵⁵. Sin embargo, sigue relativamente sin conocerse la base genética para la amplia prevalencia de los cálculos renales en los Estados Unidos.

Finalmente recién estamos comenzando a entender la importancia potencial del microbioma intestinal en la determinación de la química urinaria. Claramente, la ingesta dietaria no es la única variable que influye en el gasto urinario; un complemento apropiado de la microbiota intestinal habrá de jugar un papel importante. Hemos estado bastante familiarizados con *Oxalobacter formigenes*, un metabolizador obligatorio de su único substrato, oxalato; su presencia está asociada con la prevención de los cálculos; y su ausencia con un aumento en el oxalato urinario y con más cálculos¹⁵⁶. En los años venideros se examinará cómo el microbioma influye en la litogenicidad urinaria y si podemos en una forma segura y productiva manejar al microbioma humano utilizando probióticos, prebióticos, trasplante fecal y otras estrategias.

En resumen, no hay una carencia de preguntas de investigación importantes en la investigación sobre la litiasis renal. Los cálculos renales ahora parecen estar relacionados con condiciones crónicas que requieren una visión de largo plazo por parte de una amplia gama de médicos, de otros profesionales de la salud y de los pacientes. Tales condiciones pueden estar asociadas con efectos adversos que preceden o siguen a la aparición de los cálculos; se requiere entender la direccionalidad de estas relaciones. Evidencia contundente de un número reconocidamente bajo de estudios clínicos demuestra que los cálculos ciertamente son prevenibles³⁵. Actualmente no solo existe la necesidad de nueva investigación acerca de las causas y los factores de exacerbación asociados con los cálculos, sino también una necesidad de asegurar que el conocimiento adquirido para prevenir la litiasis sea compartido con todos los formadores de cálculos en un contexto clínico.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	Acetohydroxamic acid – Acido acetohidroxámico
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality – Agencia para la Investigación y la Calidad en el Cuidado de la Salud
AUA	American Urological Association – Asociación Urológica Estadounidense
CT	Computed tomography – Tomografía computarizada
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension – Abordajes Dietarios para Controlar la Hipertensión
HPFS	Health Professionals Follow-up Study – Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey – Encuesta Nacional de Evaluación de la Salud y la Nutrición
NHS I	Nurses’ Health Study I – Primer Estudio sobre la Salud de las Enfermeras
NHS II	Nurses’ Health Study II – Segundo Estudio sobre la Salud de las Enfermeras
PTH	Parathyroid hormone – Hormona paratiroidea
RCT	Randomized controlled trial – Estudio randomizado y controlado
RDA	Recommended dietary allowance – Recomendación dietaria apropiada
RTA	Renal tubular acidosis – Acidosis tubular renal
UTI	Urinary tract infection – Infección del tracto urinario (ITU)

Referencias

REFERENCIAS

1. Scales CD Jr., Smith AC, Hanley JM et al: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62: 160.
2. Uribarri J, Oh MS and Carroll HJ: The first kidney stones. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1006.
3. Traver MA, Passman CM, LeRoy T et al: Is the Internet a reliable source for dietary recommendations for stone formers? *J Endourol* 2009; 23: 715.
4. Higgins JDA: Assessing quality of included studies in Cochrane Reviews. *The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter* 2007; 11
5. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al: QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529.
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses. http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm 2012; Disponible en: URL:http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
7. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. *BJU Int* 2009; 104: 294.
8. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2007; 12: 1.
9. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA et al: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817.
10. Pearle MS, Calhoun EA and Curhan GC: Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005; 173: 848.
11. Scales CD Jr., Curtis LH, Norris RD et al: Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007; 177: 979.
12. Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455.
13. Borghi L, Meschi T, Guerra A et al: Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int* 1999; 55: 2397.
14. Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 68: 1230.
15. Saigal CS, Joyce G and Timilsina AR: Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 2005; 68: 1808.
16. Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ et al: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 130: 1115.
17. Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77.
18. Kocvara R, Plasqura P, Petrik A et al: A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. *BJU Int* 1999; 84: 393.
19. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B et al: Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 25.
20. Borghi L, Meschi T, Amato F et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839.
21. Shuster J, Jenkins A, Logan C et al: Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 911.
22. Dussol B, Iovanna C, Rotily M et al: A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron* 2008; 110: c185.
23. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833.
24. Curhan G, Willett W, Speizer F et al: 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: 497.

Referencias

25. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al: Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645.
26. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE et al: Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 534.
27. Curhan GC: Epidemiologic evidence for the role of oxalate in idiopathic nephrolithiasis. *J Endourol* 1999; 13: 629.
28. Taylor EN, Stampfer MJ and 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: 3225.
29. Curhan GC, Willett WC, Knight EL et al: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women (Nurses' Health Study II). *Arch Intern Med* 2004; 164: 885.
30. Curhan GC and Forman JP: Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney Int* 2010; 77: 569.
31. Taylor EN, Fung TT and Curhan GC: DASH-Style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2253.
32. Taylor EN and Curhan GC. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol* 2013; 190: 1255.
33. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G et al: Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1389.
34. Pearle MS, Roehrborn CG and Pak CY: Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999; 13: 679.
35. Ettinger B, Citron JT, Livermore B et al: Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: 679.
36. Laerum E and Larsen S: Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand* 1984; 215: 383.
37. Ettinger B, Pak CY, Citron JT et al: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069.
38. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE et al: Recurrent nephrolithiasis in adults: comparative effectiveness of preventive medical strategies. Comparative Effectiveness Review No. 61. AHRQ Publication No. 12-EHC049-EF. Agency for Healthcare Research and Quality 2012.
39. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E et al: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761.
40. Ettinger B, Tang A, Citron JT et al: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 315: 1386.
41. Smith MJ: Placebo versus allopurinol for renal calculi. *J Urol* 1977; 117: 690.
42. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG et al: Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 807.
43. Lars R, Vestergaard P and Mosekilde L: Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2377.
44. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B et al: Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2004; 115: 26.
45. Kourambas J, Aslan P, Teh CL et al: Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. *J Endourol* 2001; 15: 181.
46. Parks JH, Coward M and Coe F.L: Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int* 1997; 51: 894.
47. Asplin J, Parks J, Lingeman J et al: Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. *J Urol* 1988; 159: 1821.
48. Fine JK, Pak CY and Preminger GM: Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol* 1995; 153: 27.
49. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE et al: Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007; 177: 1785.

50. Castle SM, Cooperberg MR, Sadetsky N et al: Adequacy of a single 24-hour urine collection for metabolic evaluation of recurrent nephrolithiasis. *J Urol* 2010; 184: 579.
51. Pak CY and Peterson R: Adequacy of a single stone risk analysis in the medical evaluation of urolithiasis *J Urol* 2001; 165: 378.
52. Parks JH, Goldfisher E, Asplin J et al: A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis *J Urol* 2002; 167: 1607.
53. Healy KA, Hubosky SG and Bagley DH: 24-Hour Urine collection in the metabolic evaluation of stone formers: Is one study adequate? *J Endourol* 2013; 27: 374.
54. Nayan M, Elkoushy MA and Andonian S: Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. *Can Urol Assoc J* 2012; 6: 30.
55. Coe FL, Wise H, Parks JH et al: Proportional reduction of urine supersaturation during nephrolithiasis treatment. *J Urol* 2001; 166: 1247.
56. Hoppe B: An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 467.
57. Lein JW and Keane PM: Limitations of the oral calcium loading test in the management of the recurrent calcareous renal stone former. *Am J Kidney Dis* 1983; 3: 76.
58. Pak CY, Sakhaee K and Pearle MS: Detection of absorptive hypercalciuria type I without the oral calcium load test. *J Urol* 2011; 185: v915.
59. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al: Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 240.
60. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE et al: Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 177: 1358.
61. Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP et al: Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol* 2012; 187: 1645.
62. Nouvenne A, Meschi T, Prati B et al: Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *AJCN* 2010; 91: 565.
63. Jackson RD, LaCroix AZ and Gass M: Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669.
64. Curhan GC and Taylor EN: 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73: 489.
65. Taylor EN and Curhan GC: Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1453.
66. Taylor EN and Curhan GC: Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2198.
67. Worcester EM: Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 979.
68. Barillo DE, Notz C, Kennedy D et al: Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1978; 64: 579.
69. Hylander E, Jarnum S, Nielson K et al: Calcium treatment of enteric hyperoxaluria after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Scan J Gastroenterol* 1980; 15: 349.
70. Stauffer JQ: Hyperoxaluria and intestinal disease: the role of steatorrhea and dietary calcium in regulating intestinal oxalate absorption. *Digest Dis* 1977; 13: 921.
71. Baxmann AC, De OG Mendonca C and Heilberg IP: Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1066.
72. Traxer O, Huet B, Poindexter J et al: Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003; 170: 397.
73. Tang M, Larson-Meyer DE and Liebman M: Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1262.
74. Terris MK, Issa MM and Tacker JR: Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001; 57: 26.

Referencias

75. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C et al: Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology* 2011; 77: 1054.
76. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE et al: Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am SocNephrol* 1999; 10: 840.
77. Siener R, Jansen B, Watzler B et al: Effect of n-3 fatty acid supplementation on urinary risk factors for calcium oxalate stone formation. *J Urol* 2011; 185: 719.
78. Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Fatty acid intake and incident nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 267.
79. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C et al: Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005; 68: 1244.
80. Ryall RL: Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997; 15: 155.
81. Minisola S, Rossi W, Pacitti MT et al: Studies on citrate metabolism in normal subjects and kidney stone patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 303.
82. Zuckerman JM and Assimos DG: Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11: 134.
83. Adeva MM and Souto G: Diet-induced metabolic acidosis. *Clin Nutr* 2011; 30: 416.
84. Trinchieri A, Lizzano R, Marchesotti F et al: Effect of potential renal acid load of foods on urinary citrate excretion in calcium renal stone formers. *Urol Res* 2006; 34: 1.
85. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E et al: The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66: 2402.
86. Sakhaee K, Alpern R, Poindexter J et al: Citraturic response to oral citric acid load. *J Urol* 1992; 147: 975.
87. Seltzer MA, Low RK, McDonald M et al: Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996; 156: 907.
88. Wabner CL and Pak CY: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405.
89. Honow R, Laube N, Schneider A et al: Influence of grapefruit-, orange- and apple-juice consumption on urinary variables and risk of crystallization. *Br J Nutr* 2003; 90: 295.
90. Baia Lda C, Baxmann AC, Moreira SR et al: Noncitrus alkaline fruit: a dietary alternative for the treatment of hypocitraturic stone formers. *J Endourol* 2012; 26: 1221.
91. Goldfarb DS and Asplin JR: Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. *J Urol* 2001; 166: 263.
92. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ et al: Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174: 590.
93. Odvina C: Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am SocNephrol* 2006; 1: 1269.
94. Bobulescu IA and Moe OW: Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19: 358.
95. Krause MV and Hunscher MA: Food, nutrition and diet therapy. Philadelphia: WB Saunders Company 1972.
96. Pennington JA: Bowes & Church's food values of portions commonly used, 17th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998.
97. Mahan LK and Escott-Stump: Krause's food, nutrition and diet therapy, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000.
98. Best S, Tracy C, Bagrodia A et al: Effect of various animal protein sources on urinary stone risk factors. *J Urol* 2011; 185: e859.
99. Remer T and Manz F: Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 791.
100. Barbey F, Joly D, Rieu P et al: Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long term results. *J Urol* 2000; 163: 1419.
101. Jaeger P, Portmann L, Saunders A et al: Anticystinuric effects of glutamine and dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; 315: 1120.
102. Rodríguez LM, Santos F, Málaga S et al: Effect of low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron* 1995;

- 71: 416.
103. Lindell A, Denneberg T, Edholm E et al: The effect of sodium intake on cystinuria with and without tiopronin treatment. *Nephron* 1995; 71: 407.
 104. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ et al: The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984; 22: 273.
 105. Borghi L, Meschi T, Guerra A et al: Randomized prospective study of a non-thiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S78.
 106. Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L et al: Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 311.
 107. Ahlstrand C, Sandwall K and Tiselius HG: Prophylactic treatment of calcium stone formers with hydrochlorothiazide and magnesium. *Proceedings of the sixth European symposium on urolithiasis* 1996; 195.
 108. Arrabal-Martin M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Polo MA et al: Extracorporeal renal lithotripsy: evolution of residual lithiasis treated with thiazides. *Urology* 2006; 68: 956.
 109. Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C et al: Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 611.
 110. Soygur T, Akbay A and Kupeli S: Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol* 2002; 16: 149.
 111. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C et al: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 1985; 134: 20.
 112. Preminger GM, Sakhaee K and Pak CY: Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol* 1988; 139: 240.
 113. Wilson DR, Strauss AL and Manuel MA: Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 1984; 12: 39.
 114. Rodman JS: Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition. *Urology* 2002; 60: 378.
 115. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW et al: Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 181.
 116. Mattoo A and Goldfarb DS: Cystinuria. *Semin Nephrol* 2008; 28: 181.
 117. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K et al: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine. *J Urol* 1986; 136: 1003.
 118. Michelakakis H, Delis D, Anastasiadou V et al: Ineffectiveness of captopril in reducing cystine excretion in cystinuric children. *J Inheret Metab Dis* 1993; 16: 1042.
 119. Preminger GM, Assimios DG, Lingerma JE et al: Report on the management of staghorn calculi (2005). *American Urological Association* 2005.
 120. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H et al: Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991; 20: 243.
 121. Rodman JS, Williams JJ and Jones RL: Hypercoagulability produced by treatment with acetohydroxamic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 346.
 122. Mardis HK, Parks JH, Muller G et al: Outcome of metabolic evaluation and medical treatment for calcium nephrolithiasis in a private urological practice. *J Urol* 2004; 171: 85.
 123. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS et al: Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol* 2003; 169: 465.
 124. Robinson MR, Leitao VA, Haleblan GE et al: Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone

Referencias

- formation. J Urol 2009; 181: 1145.
125. Pietrow PK, Auge BK, Weizer AZ et al: Durability of the medical management of cystinuria. J Urol 2003; 169: 68.
 126. Preminger GM and Pak CY: Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol 1987; 137: 1104.
 127. Pak CY: Pharmacotherapy of kidney stones. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 1509.
 128. Dolin DJ, Asplin JR, Flagel L et al: Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. J Endourol 2005; 19: 429.
 129. Huen SC and Goldfarb DS: Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. J Urol 2007; 177:1238.
 130. Griffith DP, Khonsari F, Skurnick JH et al: A randomized trial of acetohydroxamic acid for the treatment and prevention of infection-induced urinary stones in spinal cord injury patients. J Urol 1988; 140: 318.
 131. Tizzani A, Carone R, Casetta G et al: Low dosage treatment with propiono-hydroxamic acid in paraplegic patients. Eur Urol 1989; 16:36.
 132. Odvina CV, Mason RP and Pak CY: Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. Am J Ther 2006; 13: 101.
 133. Eisner BH, Ahn J and Stoller ML: Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge." J Endourol 2009; 23: 191.
 134. Daudon M, Dore JC, Jungers P et al: Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. Urol Res 2004; 32: 241.
 135. Gnessin E, Mandeville JA, Handa SE et al: Changing composition of renal calculi in patients with musculoskeletal anomalies. J Endourol 2011; 25: 1519.
 136. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D et al: Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. J Urol 2011; 185: 1304.
 137. Kourambas J, Aslan P, Teh CL et al: Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. J Endourol 2001; 15: 181.
 138. Krambeck AE, Khan NF, Jackson ME et al: Inaccurate reporting of mineral composition by commercial stone analysis laboratories: implications for infection and metabolic stones. J Urol 2010; 184: 1543.
 139. Matlaga BR, Kim SC, Watkins SL et al: Changing composition of renal calculi in patients with neurogenic bladder. J Urol 2006; 175: 1716.
 140. Parks JH, Coe FL, Evan AP et al: Urine pH in renal calcium stone formers who do and do not increase stone phosphate content with time. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 130.
 141. Parks JH, Worcester EM, Coe FL et al: Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. Kidney Int 2004; 66: 777.
 142. Viprakasit DP, Sawyer MD, Herrell SD et al: Changing composition of staghorn calculi. J Urol 2011; 186: 2285.
 143. Mandel N, Mandel I, Fryjoff K et al: Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. J Urol 2003; 169: 2026.
 144. Mermuys K, De Geeter F, Bacher K et al: Digital tomosynthesis in the detection of urolithiasis: diagnostic performance and dosimetry compared with digital radiography with MDCT as the reference standard. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: 161.
 145. Bansal AD, Hui J and Goldfarb DS: Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 680.
 146. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martin M, García-Ruiz MJ et al: The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. Actas Urológicas Españolas 2006; 30: 305.
 147. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS et al: Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2009; 56: 72.
 148. Inci K, Sahin A, Islamoglu E et al: Prospective

Referencias

- long-term follow up of patients with asymptomatic lower pole caliceal stones. *J Urol* 2007; 177: 2189.
149. Sarica K, Inal Y, Erturhan S et al: The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2006; 34: 184.
 150. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS et al: Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. American Urological Association Education and Research, Inc 2012.
 151. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH et al: History of Kidney Stones and the Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2013; 310: 408.
 152. Tebben, PJ, Milliner, DS, Horst RL et al: Hypercalcemia, hypercaliuria and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmissions due to CYP24A1 mutations: Effect of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 93: E423.
 153. Dinour D, Beckerman P, Ganon L et al: Loss of function mutations in CYP24A1, the vitamin D hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol* 2012; 190: 552.
 154. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K et al: 1,25-(OH)₂D-24 hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 649.
 155. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC et al: Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1923.
 156. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al: The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83: 1144.