

ESTUDIOS SOBRE LA LITIASIS RENAL CALCICA

B. REYES LEAL, G. LASTRA, E. ARDILA, R. ARIAS DE ALAYON

La litiasis renal c lcica (LRC) es la alteración más frecuente del metabolismo mineral y representa una proporción importante de los pacientes que consultan en nuestra sección. Bases inicialmente bibliográficas y experimentos preliminares posteriores en nuestro laboratorio, nos han orientado hacia el estudio de la hipótesis que considera la pérdida renal de fosfato como la alteración inicial en la hiper calciuria absorptiva. Nuestros esfuerzos se han encaminado por lo tanto a precisar el umbral inicial de reabsorción de fosfato (UIRP) en sujetos normales y pacientes con LRC. Estudiamos también, mediante el test sugerido por Pak, la eliminación renal de calcio y los niveles plasmáticos de PTH. Los resultados obtenidos hasta ahora confirman la existencia de hipofosfatemia y UIRP bajo en más del 50% de los pacientes con LRC. El manejo mediante suplemento oral de fosfato ha dado excelentes resultados.

INTRODUCCION

La litiasis renal cálcica (LRC) y la osteoporosis representan las alteraciones más frecuentes del metabolismo mineral; en el Hospital San Juan de Dios, de Bogotá, con un volumen de consulta externa aproximado de 60.000 al año, alrededor de mil personas presentan cálculos renales. A pesar de que algunos casos, raros, pueden atribuirse a causas conocidas tales como hiperparatiroidismo o sarcoidosis, la enorme mayoría pueden considerarse como relacionados con la llamada hiper calciuria idiomática (HI).

La descripción inicial del cuadro clínico de HI, formado por la coexistencia de LRC, normocalcemia, hiper calciuria y tendencia a la hipofosfatemia, fue hecha por Albright y Col. (1) en 1953. Desde entonces y gracias a la aparición de nuevas técnicas de exploración del metabolismo mineral (dosificación de hormona paratiroidea PTH), la forma activa de la vitamina D3 (1,25(OH)2D3), adenosina monofosfatocíclica (AMPc) urinario, absorción intestinal de Ca), la fisiología y fisiopatología de la homeostasis del Ca y el P es cada día más clara; persiste, sin embargo, sin establecerse el origen posiblemente múltiple de la HI.

En el curso de los últimos 30 años, tres hipótesis se han planteado para explicar la existencia de hiper calciuria sin hiper calcemia, asociada a formación de cálculos renales. La primera postula la disminución en la reabsorción tubular de Ca, conduciendo a una "pérdida primaria de Ca por riñon" (1, 2); la segunda plantea una hiper absorción intestinal de Ca (3, 4) y la tercera la existencia de un hiperparatiroidismo normocalcémico (5, 6). A la pérdida primaria de Ca, se le considera como un trastorno tubular congénito (8); la tendencia a hipocalcemia provocaría un estado de hiperparatiroidismo secundario. Por el contrario el origen de la absorción exagerada de Ca por intestino es menos claro; la hipótesis más consistente sitúa el trastorno inicial en una reabsorción tubular disminuida de fosfato, la cual conduciría a hipofosfatemia, exceso de 1,25(OH) 2D3, y absorción exagerada de Ca por intestino (9, 12).

La hipofosfatemia en el curso de la HI ha sido hallada por todos los autores que se han ocupado de este tema, y es bien sabido que su existencia representa un estímulo para la hidroxilación renal de la 25(OH)D3 y su transformación en 1,25(OH)2D3 (13, 14); el aumento de 1,25(OH)2D3 en los pacientes con HI

Drs. Bernardo Reyes Leal, Guido Lastra, Enrique Ardila y Reina Arias de Alayón; sección de endocrinología, departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Investigación financiada por la Dirección de Investigaciones del Ministerio de Salud.

Solicitud de separatas al doctor Reyes.

ha sido también hallado por todos los investigadores (15, 16) en este campo. Puesto que el papel fisiológico más importante de la 1,25(OH)2D3 es el estímulo de la absorción intestinal de Ca y P (17, 18) su exceso conduce a un aumento en la carga filtrada de Ca, origen de la hiper calciuria; un factor adicional de calciuria sería la disminución en los niveles plasmáticos de PTH inducidos por hiper calcemias transitorias después de ingesta o por el aumento de 1,25(OH)2D3 (19).

Lo más posible por lo tanto es que la patogenia de HI sea múltiple y esté relacionada ya sea con una absorción aumentada de Ca por intestino, con una pérdida primaria renal de Ca o con un hiperparatiroidismo normocalcémico. Aclarar su origen no tiene solamente interés desde el punto de vista puramente científico, sino también desde el punto de vista práctico ya que orientaría hacia una terapia más lógica y efectiva. Se trata de establecer cual de éstas hipótesis patogénicas explica los hallazgos de laboratorio encontrados en un determinado paciente y si, al corregirlos, desaparece la formación de cálculos.

Teóricamente el planteamiento es sencillo, puesto que una pérdida primaria de Ca daría lugar a una elevación de los niveles plasmáticos de PTH, mientras que una absorción exagerada de Ca por intestino, por el contrario, los disminuiría; de hecho varios autores (20, 21), subdividen sus pacientes en estas dos categorías. Sin embargo la dosificación de PTH (o AMPc urinario, reflejo de su actividad en riñón) no permite una clasificación correcta, Klotz y Col. (20) encuentran 40% de casos con PTH alta y 60% con PTH normal o baja; Shen y Col. (15) la encuentran baja en todos los pacientes y Reiss y Col. (19) la encuentran alta en 65% de los casos.

Ha sido por lo tanto necesario buscar otros métodos que permitan precisar el trastorno inicial que conduce a la enfermedad litiásica, ya sea a través de una pérdida primaria de Ca, ya sea a través de su absorción aumentada por intestino. Si el caso se orienta hacia esta segunda posibilidad es necesario tratar de poner en evidencia si existe una fuga renal de fosfato; para ello debe tratar de determinarse el umbral inicial de eliminación de P (UIRP), es decir el

nivel de P filtrado a partir del cual su reabsorción tubular no es total. Es indispensable también conocer los niveles de 1,25(OH)2D3 en plasma, puesto que es a través de su elevación que la hipofosfatemia conduce a la absorción exagerada de Ca.

Con el objeto de medir la cantidad de Ca que es absorbida por intestino se han empleado varios sistemas; unos emplean el Ca radioactivo (21), otros la intubación yeyunal (22), pero el más empleado, por su simplicidad es el descrito por Pak (23) el cual consiste en medir la eliminación renal de Ca antes y después de una carga de Ca oral y expresarla por miligramo de creatinina.

La determinación de UIRP se puede hacer a través de fórmulas elementales ($UIRP = T_{max}P/RFG = P_{plasma} \times RTP$); sin embargo estas fórmulas solamente se aplican cuando la reabsorción tubular de P es inferior al 80%, es decir cuando la carga filtrada sobrepasa la capacidad tubular máxima de reabsorción de P; esta condición no existe prácticamente nunca en un sujeto en ayunas y para calcular el UIRP en dichas condiciones debe usarse una infusión de P (24) o bien referirse al nomograma de Bijvoet (25) elaborado a partir de 100 infusiones en sujetos normales.

La Figura 1, obtenida a partir de los datos de nuestro laboratorio, permite comprender el manejo renal del P en sujetos normales. Por debajo de un nivel plasmático de P (suponiendo función renal normal de 2.5 mg/dl) la reabsorción tubular es total, no existe fosfatemia. Si, a través de una infusión, el nivel plasmático del P se eleva progresivamente, comienza a aparecer P en la orina, es decir que la reabsorción tubular ya no es del 100%; a este punto de la curva se le denomina UIRP umbral inicial de reabsorción de P, aun cuando parecería más claro llamarlo umbral inicial de eliminación de P y se sitúa en sujetos normales alrededor de 2.5 mg/dl. A partir de este punto, si se continúa la infusión y la fosfatemia (P plasmático) sigue subiendo (y por lo tanto la carga filtrada por glomérulo) cada vez se reabsorbe un porcentaje menor y la curva toma una concavidad superior hasta llegar a un punto en el cual todo el P infundido es eliminado por la orina; a este punto se le llama umbral-máximo de reab-

sorción de fosfato (TmaxP) y se sitúa en condiciones normales alrededor de 3.8 mg dl de P plasmático. Algunos autores lo llaman transferencia máxima de fosfato, de allí la expresión TmaxP.

Todo sucede para que el nivel plasmático de P se mantenga alrededor de 3.6 mg.dl, en condiciones de ayuno con P plasmático alrededor de 3.6 mg.dl, la RTP se sitúa entre 85 y 95%, la eliminación renal de P es por lo tanto de 0,36 mg por minuto, es decir un 10% de la carga filtrada.

En la Sección de Endocrinología, no solamente a partir de la lectura de prácticamente toda la literatura existente sobre este tema sino a través del manejo muy favorable, hace ya más de siete años, de pacientes con litiasis cálcica por medio de la administración oral de P, pensamos que la fuga o pérdida renal de P constituye posiblemente la alteración inicial en la mayoría de los pacientes con HI y continuamos trabajando para tratar de confirmar o descartar esta hipótesis.

El tratamiento de la LRC por medio de la administración oral de P no es una conducta reciente; a este respecto es muy interesante releer la "Presidential adress" de JE Howard en 1961 (26), quien bajo el título de "aventuras en la investigación clínica sobre huesos y piedras" cuenta cómo la administración de P a un paciente con HI, transformaba su orina de "mala", es decir que calcificaba un cartílago in vitro, en orina "buena" desprovista de esta propiedad; en 1966 Bernstein y Newton (27), informaron sobre el manejo muy favorable de 10 pacientes con HI mediante la administración oral de P; mucho más recientemente, en 1980, Smith y Col. (28) informaron sus resultados en la Clínica Mayo. En nuestro caso lo que nos indujo en proseguir este camino fueron los resultados sorprendentes en dos pacientes con HI particularmente severa. La primera era una mujer de 32 años quien había sufrido una nefrectomía y presentaba cálculos en el riñón restante, durante los dos primeros años de terapia no volvió a presentar cálculos y, actualmente, ocho años después, la imagen radiológica no muestra imágenes opacas; el otro paciente, mucho mayor, presentaba cálculos frecuentes, hematuria. había sufrido también

nefrectomía unilateral y varias nefrotomías; el urólogo se resistía a seguir practicando más cirugías; desde hace seis años recibe fosfato, la hematuria desapareció, no ha habido más crisis dolorosas y no hay imágenes de cálculos en el riñón único.

Estudios recientes (29) parecen mostrar que no existe una correlación matemática entre los niveles plasmáticos de P y la elevación de la 1,25(OH)2D3, lo cual es interpretado por el autor como evidencia de que estos dos fenómenos no son dependientes el uno del otro y postula la existencia de una tercera alteración desconocida, como la causa de ambos fenómenos; no nos parece que los datos aportados, contradictorios con los hallazgos de otras personas (10) permitan sacar esa conclusión, al menos por ahora creemos que el trastorno inicial es la pérdida de P y la elevación de la 1,25(OH)D3 su consecuencia.

Esta primera parte, fuera del planteamiento teórico que venimos de hacer, continúa con nuestros experimentos iniciales; a pesar de que ya fueron publicados en el Boletín de Investigaciones del Ministerio de Salud (30) hemos creído útil hacerlo nuevamente en una publicación de mayor circulación tanto dentro como fuera del país.

MATERIAL Y METODOS RESULTADOS

Procedimientos experimentales.

Los llevados a cabo hasta el momento actual conciernen a:

1. Ensayos para medir absorción intestinal de Ca por medio de la administración oral de Ca45. Se siguió la técnica descrita por Nordin (21) y se administró por vía oral a 10 sujetos normales y un paciente con HI, 1 microcurio de Ca45 disuelto en gluconato de Ca al 10%, luego se tomaron muestras de plasma para determinar radioactividad a los 60, 120, 180 y 240 minutos.

Teniendo en cuenta que la dosis administrada daba una lectura de 290.000 cuentas por minuto (centelleo líquido en mezcla de PPO, POPOP, naftaleno y dioxano), esperábamos un conteo teórico en 2 minutos del 2% (aproximadamente 5 a 6.000 cuentas en 2 minutos).

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos.

Aunque en los primeros sujetos, los conteos parecen acercarse a lo teórico, y que el paciente con litiasis tiene conteos moderadamente superiores (60, 120, 180 minutos) a los controles, lo observado en la mayoría de los demás no permitió usar este método como índice de la absorción intestinal de Ca.

Tabla 1. Valores obtenidos en plasma después de administración oral de calcio 45.*

Controles	Minutos			
	60'	120'	180'	240'
1	308	443	2.100	—
2	496	591	950	—
3	419	428	398	1.100
4	522	492	647	516
5	399	432	516	448
6	353	492	405	469
7	287	372	363	353
8	391	472	490	473
9	315	415	389	347
10	391	387	312	362
Paciente HI	520	701	850	160
* Promedio de 10 contajes de 2 minutos.				

2. Ensayos para determinar el umbral inferior de eliminación de fosfato. Se empleó la técnica descrita por Prunty y Col. (24), la cual consiste en obtener valores basales de fosfatemia y fosfatúria y después hacer una infusión

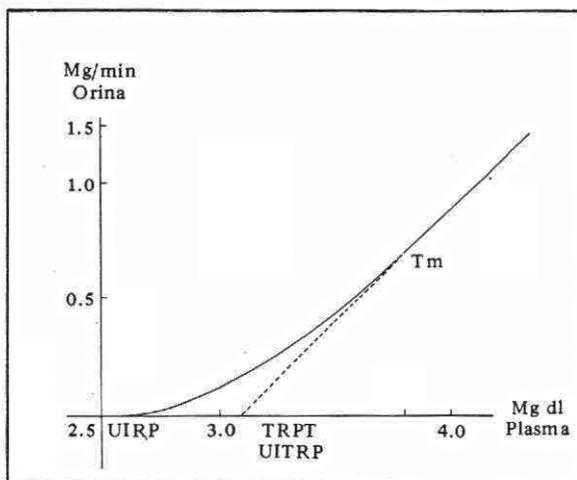


Figura 1. Curva teórica de eliminación de fosfato.

endovenosa de fosfato durante 90 minutos, tomando muestras para fosfatúria y fosfatemia cada 30 minutos. Estas cifras permiten por extrapolación a las abscisas obtener el "umbral inferior de eliminación de fosfato" (UIRP). En las Tablas 2, 3 y 4 se pueden ver los resultados obtenidos.

Este método experimental parece estar dando resultados muy favorables. El umbral P en los sujetos controles varió entre 2,85 y 3,30 mg.dl. Por el contrario en los pacientes estudiados hasta ahora la determinación del umbral P ha permitido dividirlos en dos grupos: los que tienen un umbral P normal y los que tienen un umbral P bajo.

Las observaciones iniciales de estos resultados permiten destacar algunos hechos importantes: en primer lugar la fosfatemia basal no es tan variable como la informan los textos. Los controles hechos para el presente estudio

Tabla 2. Infusión de fosfato - Controles.

Controles	Basal	30'	60'	90'
1	* 3.6	4.3	7.4	7.7
	** 0.41	1.06	2.06	7.0
2	* 3.7	4.2	5.0	6.6
	** 0.49	0.67	1.83	2.9
3	* 3.6	5.0	8.0	9.6
	** 0.26	0.82	2.76	6.4
4	* 3.0	3.9	4.4	4.8
	** 0.26	0.91	1.44	1.86
5	* 3.2	3.8	5.0	5.2
	** 0.30	0.86	0.80	1.78
6	* 3.6	4.8	5.0	—
	** 0.32	0.76	0.92	—
7	* 3.0	3.8	3.9	4.4
	** 0.32	—	0.40	1.7
8	* 3.3	3.5	3.8	4.7
	** 0.24	—	0.45	2.3
9	* 3.7	3.7	4.4	5.6
	** 0.31	—	0.69	1.67
10	* 3.2	3.6	6.6	6.5
	** 0.45	0.53	0.54	—
11	* 3.8	4.0	5.1	5.6
	** 0.39	0.45	1.4	1.55
Promedios*	3.42	3.78	5.32	6.07
DS	0.29	1.17	1.39	1.6
**	0.34	0.75	1.20	1.96
DS	0.082	0.20	0.76	0.47
* Fosfatemia				
** Fosfatúria				

Tabla 3. Infusión de fosfato en pacientes con litiasis renal - Grupo 1.

Pacientes	Basal	30'	60'	90'
1 (EL)	* 2.24	3.24	3.24	4.24
	** 0.78	1.79	2.49	3.60
2 (AI)	* 2.8	3.6	6.4	8.5
	** 0.34	0.99	2.8	2.6
3 (AS)	* 2.99	4.75	5.76	7.10
	** 0.59	1.35	2.33	1.84
4 (AB)	* 2.70	—	4.4	5.9
	** 0.61	1.03	1.25	2.51
5 (JH)	* 2.8	4.2	4.5	5.2
	** 0.21	—	1.15	—
6 (GG)	* 2.86	3.8	4.24	5.06
	** 0.34	0.50	3.91	4.63
7 (NC)	* 2.95	3.08	3.90	4.52
	** 0.25	0.35	0.70	2.32
8 (AC)	* 2.95	3.90	5.30	6.20
	** 0.42	0.40	0.84	1.76
Promedios*	2.78	3.79	4.71	5.84
DS	0.24	0.56	1.03	1.4
**	0.44	0.91	1.93	2.75
	0.19	0.53	1.12	1.02
* Fosfatemia				
** Fosfaturia				

tuvieron un rango de 3.0 a 3.7 mg.dl. La fosfaturia correspondiente también muestra límites estrechos con un rango de 0.26 a 0.49 mg por minuto. El estudio de los promedios debe permitir establecer algún tipo de relación de normalidad entre fosfatemia y fosfaturia. Los análisis estadísticos posteriores permitirán precisar este punto.

Los sujetos con litiasis renal fueron subdivididos en dos grupos (Tablas 3 y 4) según la apreciación rápida de su umbral P. En la tabla 3 están los pacientes que presentan en forma segura un umbral bajo ya que presentan fosfatemia basal baja con eliminación renal de fosfato; así mientras los normales con un nivel de fosfato en plasma de 3.4 ± 0.45 mg dl eliminan 0.39 mg de fosfato por minuto, los pacientes de este grupo con una fosfatemia promedio de 2.78 ± 0.24 eliminan 0.44 mg de fosfato por minuto; es decir, que parecen presentar una imposibilidad renal para reabsorber fosfato normalmente.

Los pacientes del segundo grupo (Tabla 4) fueron seleccionados por presentar fosfatemia

Tabla 4. Infusión de fosfato pacientes con litiasis renal - Grupo 2.

Pacientes	Basal	30'	60'	90'
1 (RP)	* 3.56	5.0	6.0	6.0
	** 1.49	2.65	2.75	3.17
2 (CR)	* 3.25	4.54	6.02	7.80
	** 0.13	0.86	1.65	3.63
3 (MS)	* 3.27	3.67	3.54	5.06
	** 0.34	0.56	0.89	1.76
4 (AA)	* 3.20	3.78	5.0	5.0
	** 0.42	0.46	0.88	2.44
5 (PG)	* 3.2	3.5	4.5	5.0
	** 0.38	0.68	1.26	2.55
Promedios*	3.29	3.87	4.76	5.7
DS	0.15	0.45	1.03	1.4
**	0.31	0.64	1.17	2.5
	0.12	0.17	0.36	0.7
* Fosfatemia				
** Fosfaturia				

basal normal. Sin embargo esta clasificación es preliminar ya que al menos uno de ellos, el caso 1, presenta con fosfatemia normal (3.56 mg dl) una fosfaturia altísima (1.49 mg/minuto contra 0.39 mg de los sujetos control); en todo caso solamente la medida de la eliminación de calcio basal permitirá clasificar correctamente los pacientes de este grupo.

Al lado de la infusión de fosfato en todos los pacientes y controles se han medido calcemia, calciuria de 24 horas y niveles de PTH basal.

Después de estos experimentos iniciales y más orientados por el análisis de los resultados comenzamos una nueva serie de estudios que comprendieron: 1. nuevas infusiones de fosfato, 2. dosificación de parathormona, 3. establecimiento del índice de Pak en normales y en sujetos con litiasis, 4. ensayos para establecer el umbral inicial de reabsorción de fosfato (UIRP). sin infusión de fosfato y 5. manejo de pacientes mediante la administración oral de fosfatos.

1. Nuevas infusiones de Fosfato. Se llevaron a cabo 20 infusiones de fosfato después de las 13 iniciales (Tabla 5A). Encontramos 10 pacientes con pérdida renal de fosfato (es de-

Tabla 5-A. Infusiones de fosfato (después de informe preliminar) pacientes con umbral renal bajo.

Pacientes	Basal	30'	60'	90'
	*			
	**			
9- PM	2,95	3,90	4,53	4,37
	**	0,28	0,38	0,74
10- JR	3,1	3,9	4,6	4,8
	**	0,23	0,33	0,49
11- IQ	2,7	3,9	4,9	5,5
	**	0,24	0,60	0,85
12- ER	2,92	3,02	3,48	5,86
	**	0,05	0,19	0,75
13- RE	2,83	3,39	3,78	4,38
	**	0,18	0,24	0,70
14- JP	2,40	4,20	5,70	11,0
	**	0,02	0,26	0,71
15- NF	3,0	4,80	6,60	7,90
	**	0,09	0,46	1,90
16- LM	3,0	3,20	3,40	3,34
	**	0,35	0,34	0,42

* Fosfatemia (mg. dl)
** Fosfatemia (mg. minuto)

Tabla 5-B. Infusiones de fosfato (después de informe preliminar). Pacientes con umbral renal normal.

Pacientes	Basal	30'	60'	90'
6- RP	3,3	3,4	3,4	4,5
	**	0,21	0,44	1,04
7- JO	4,8	5,7	5,9	7,1
	**	0,09	0,18	0,77
8- AR	4,6	4,6	5,3	6,6
	**	0,24	0,40	0,37
9- EL	3,89	4,79	5,9	6,6
	**	0,61	0,49	0,86
10- FLL	3,45	3,70	4,54	5,10
	**	0,19	0,38	0,44
11- CN	4,54	5,24	8,34	10,2
	**	0,18	0,32	0,52
12- LD	3,15	3,70	4,20	5,20
	**	0,18	0,84	1,20
13- BG	4,0	5,0	7,20	9,80
	**	0,31	0,65	1,85
14- EL	3,70	4,20	5,60	7,20
	**	0,08	0,29	2,30

* Fosfatemia (mg. dl)
** Fosfatemia (mg. minuto)

cir con un UIRP bajo), definiendo como tal la presencia de fosfatemia con una fosfatemia in-

ferior a 3 mg.dl (0,96 mMol/L) lo cual daría un total de 18 pacientes sobre 33 estudiados por este sistema; en el resto el umbral parece normal y por lo tanto debería pensarse en una pérdida primaria de Ca por riñón. La infusión de P es, sin duda, el mejor sistema para determinar el UIRP; sin embargo dos consideraciones nos han hecho ensayar otros métodos con el mismo propósito; el valor que nos ha permitido precisar el umbral ha sido sobre todo el obtenido en forma basal y, solamente en muy pocos casos, los datos obtenidos después han modificado lo obtenido a partir de éste; no parece por lo tanto esencial practicar la infusión y además hemos tenido tres incidentes de alguna severidad durante las infusiones, por lo tanto no deseábamos continuarlas mientras no precisáramos el origen de estos accidentes.

La técnica que usamos desde entonces para estudiar el umbral será descrita en el numeral 4.

2. Dosificaciones de Parathormona (PTH).

La medida de los niveles de PTH en plasma constituye un elemento indispensable en el estudio de cualquier alteración del metabolismo del Ca y del P; en el caso que nos ocupa, la litiasis renal cálcica, esta determinación no parece ser esencial y los resultados hallados no han aportado ningún dato que ayude a la comprensión de su fisiopatología. Teóricamente, fuera de los casos obvios y raros de hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia resortiva) en los cuales la determinación de PTH establece el diagnóstico, en los casos de pérdida primaria de Ca debería hallarse una PTH moderadamente elevada y en los casos de absorción exagerada de Ca por intestino un nivel de PTH bajo. La Tabla 6 muestra las cifras que hemos obtenido hasta ahora y su comparación con las cifras de fosfato basal. Los valores que consideramos normales fueron obtenidos a partir de los sujetos controles estudiados al comienzo de este proyecto, y se sitúan por debajo de 6.0 miliunidades por mililitro.

Como puede observarse no parece que se pueda establecer una relación entre niveles de fosfato y de PTH. Hallamos 18 pacientes con niveles de PTH elevados, seis (sobre 28) en el grupo con fosfato bajo y 11 (sobre 35) en el grupo con niveles de fosfato normales.

Tabla 6. Comparación entre fosfatemia y PTH.

Pacientes con fosfatemia baja		Pacientes con fosfatemia normal	
P (mg. dl)	PTH (mUI.ml)	P (mg. dl)	PTH (mUI.ml)
2,24	2,9	3,56	2,5
2,80	2,4	3,25	2,5
2,99	7,0*	3,27	3,4
2,70	3,5	3,20	2,8
2,80	1,0	3,27	1,7
2,80	10,0*	3,8	3,2
2,95	7,4*	3,2	4,5
2,95	2,8	3,7	8,5*
3,00	1,5	3,2	5,0
2,64	3,8	3,3	22,0*
2,70	6,4*	4,8	8,0*
2,90	5,4	4,6	7,0*
2,80	7,0*	3,8	6,0*
2,40	6,0	4,5	6,4*
3,0	8,4*	3,1	5,4
3,0	5,2	4,0	7,6*
3,0	5,7	3,7	7,6*
3,0	3,9	3,8	6,1*
2,58	3,5	4,0	3,2
2,96	5,6	3,5	3,0
2,70	10,0*	3,2	4,1
3,0	2,0	3,8	1,0
3,0	1,0	3,7	7,2*
2,58	3,5	3,9	6,6*
3,0	1,0	3,7	4,0
2,4	3,9	3,3	1,8
2,6	3,5	3,9	2,5
		4,0	2,3
		3,7	3,5
		3,7	2,3
		3,7	3,3
		4,3	3,5
		4,2	2,5
		4,1	2,5
		4,1	2,3

3. Establecimiento del índice X PAK. Calcio. En 1975 bajo el título de "una prueba simple para el diagnóstico de las hipercalcemias absortivas, resortivas y renales", Pak y colaboradores (23) publicaron una técnica sencilla para la diferenciación del manejo de Ca por riñón en los diferentes tipos de hipercalcemia. Esta técnica, con pequeñas modificaciones y en particular sin determinación de AMP cíclico viene siendo usada por nosotros desde hace aproximadamente un año.

En la práctica se trata de medir la eliminación urinaria de Ca en estado basal y después

de una carga de Ca oral, expresándola en miligramos de Ca por miligramo de creatinina; el mérito de este sistema es que elimina la recolección de orina durante 24 horas para medir calciuria basal y por otra parte permite, "en una forma sencilla, saber cómo se absorbió el Ca por el intestino al medir su eliminación urinaria después de carga oral de Ca. Nosotros solicitamos al paciente desocupar completamente; la vejiga en las primeras horas de la mañana, anotando la hora exacta; luego tomar un vaso de agua y llegar al laboratorio hacia las 8 am. En ese momento recogemos la orina para determinación de Ca, P y creatinina y tomamos una muestra de sangre para medir calcemia, fosforemia y PTH. Damos una carga de Ca que contiene aproximadamente 1.000 miligramos de Ca (800mg de gluconato de calcio en un vaso de leche), a las dos horas tomamos una muestra de sangre para calcemia y fosforemia y a las cuatro horas recogemos la orina para determinación de P, Ca y creatinina. Los resultados se expresan en miligramos de Ca por miligramo de creatinina (B; basal y PC post-carga). Pak y colaboradores hallaron los valores normales siguientes:

Ca/CrB $0,057 \pm 0,027$

Ca/Cr PC $0,131 \pm 0,050$

Teóricamente en las hipercalcemias absortivas (las cuales nosotros consideramos relacionadas con una fuga renal de fosfato) se debe hallar valores basales normales y elevados post-carga; los valores hallados por Pak en éstos casos fueron de:

Ca/Cr B $0,078 \pm 0,021$

Ca/Cr PC $0,273 \pm 0,076$

Tomando como controles 20 estudiantes de medicina determinamos nuestros propios valores normales, los cuales no fueron muy diferentes de los hallados por Pak:

Ca/Cr B $0,071 \pm 0,023$

Ca/Cr PC $0,103 \pm 0,043$

Luego practicamos la prueba en 50 pacientes con litiasis cálcica. Los resultados fueron interpretables en 43 pacientes (Tabla 7) siguiendo las consideraciones de Pak podemos decir que existía hipercalcemia absortiva (es decir pérdida renal de fosfato) en 11, hipercalcemia renal en 14 y ausencia de hipercalcemia en 18 pacientes; esta última eventualidad

Tabla 7. Índice de Pak, calcio. Resultados en 50 pacientes con litiasis cálcica.

Pacientes	Ca/Cr B	Ca/Cr PC
50	0,090	0,145 **
51	0,132	0,195 *
52	0,044	0,200 **
53	0,019	0,170 **
54	0,012	0,040 N
55	—	—
56	0,137	0,188 *
57	0,150	0,176 *
58	0,076	0,039 N
59	0,046	0,093 N
60	0,090	0,098 N
61	0,140	0,180 *
62 a 64 pruebas mal realizadas		
65	0,210	0,155 *
66	0,126	0,205 **
67	0,035	0,110 **
68	0,189	0,204 *
69	0,054	0,060 N
70	0,055	0,037 N
71	0,081	0,108 **
72	0,065	0,083 N
73	0,124	0,138 *
74	0,135	0,115 *
75	—	—
76	0,050	0,048 N
77	0,330	0,155
78	0,060	0,093 N
79	0,091	0,147 **
80	0,180	0,076 *
81	0,076	0,620 **
82	0,125	0,049 *
83 - 84	—	—
85	0,078	0,166 **
86	0,105	0,054 *
87	0,040	0,029 N
88	0,033	0,057 N
89	0,033	0,057 N
90	0,015	0,032 N
91	0,084	0,096 N
92	0,086	0,081 N
93	0,040	0,012 N
94	0,131	0,160 *
85	0,083	0,165 **
96	0,083	0,130 **
97	—	—
98	0,166	0,123 *
99	0,013	0,027 N
100	0,109	0,112 *

* Clasificados como hipercalcemia renal
 ** Clasificados como hipercalcemia absorptiva
 N Clasificados como sin hipercalcemia

también fue hallada por Pak, sin explicación plausible por ahora.

4. Establecimiento del UIRP sin infusión de fosfato. A., partir de las determinaciones de fosfatemia, fosfaturia, creatinina y el TRP, Bijvoet y Col. (25) han elaborado un nomograma que permite precisar el UIRP cuando el TRP es superior a 80%, es decir en las condiciones habituales. Es pues una costumbre emplear este nomograma para tal fin y es lo que hemos venido haciendo en nuestros pacientes.

5. Manejo de pacientes mediante la administración oral de fosfato. Desde el comienzo de ésta investigación, 54 pacientes han sido colocados bajo terapia con suplemento oral de fosfato; con tal fin hemos hecho preparar, por un laboratorio local, sobres de sales de P que contienen 1,3 gramos por sobre, éste es diluido en el agua de bebida de un día. Los resultados obtenidos hasta ahora han sido favorables. Estamos analizando paciente por paciente y tratando de encontrar parámetros que nos permitan en la forma más imparcial posible evaluar los resultados. La frecuencia de cólicos renales y las imágenes radiológicas han sido empleados hasta ahora en esta evaluación. Sin embargo no es nuestro deseo dar todavía un informe completo a este respecto, considerando que es necesaria una mayor experiencia para poder relacionar los datos obtenidos en el laboratorio (y en particular la existencia o no de fuga renal de fosfato) con los resultados obtenidos antes de sacar cualquier conclusión. Como ejemplo enumeramos cuatro resúmenes de historias clínicas muy típicas de la situación inicial y la evolución posterior.

Caso 1. Mujer de 32 años operada en dos ocasiones en Caracas por cálculos renales; en la segunda intervención se extirpó el riñón izquierdo (enero 1978), se encontró un umbral bajo de eliminación de fosfato y una PTH baja, se comenzó administración de fosfato en junio de 1978. Hasta el último control de abril de 1983 no ha vuelto a presentar cálculos.

Caso 2. Hombre de 40 años. Intervenido quirúrgicamente en dos oportunidades por cálculos renales. Presenta cuatro cálculos en riñón izquierdo en el momento de ser estudia-

do. Se comienza fosfato en marzo de 1980; las radiografías tomadas en agosto de 1980 muestran presencia de un cálculo en riñón izquierdo. No ha habido cólicos renales y el paciente manifiesta sensación de bienestar físico desde que toma fosfato.

Caso 3. Hombre de 40 años de edad. Ha hecho cálculos renales desde la edad de 15 años con una frecuencia de dos por año. Le fue extirpado un riñón hace siete años. Se halló umbral de fosfato bajo. Comenzó administración de fosfato en septiembre de 1982. En la placa radiológica tomada antes de comenzar no se veían cálculos, sin embargo el paciente narraba que eliminaba "arenillas" y sentía un dolor lumbar permanente. Actualmente se siente "perfecto", la orina es clara y ha desaparecido el dolor en las piernas que sentía previamente. La radiografía de junio 83 no muestra cálculos.

Caso 4. Mujer de 26 años de edad, en buena salud hasta mayo de 1981 cuando presenta primer cólico renal, elimina cálculo de oxalato de Ca. Desde ese momento se queja de debilidad y astenia. Seis meses después hace nuevo episodio de cólico renal con expulsión de cálculo. Le fue planteada la posibilidad de intervención quirúrgica. Toma fosfato desde abril 1982 y no ha presentado cálculos ni cólicos. Según la frase de la paciente "volví a mi vida normal".

DISCUSION

Al cabo de esta etapa inicial, algunos hechos pueden ser planteados y discutidos. En primer lugar parece indudable que la fuga renal de fosfato, evidenciada por la eliminación renal de fosfato en presencia de una fosfatemia inferior a 3 mg.dl, existe y parece relacionada con la formación de cálculos de oxalato de Ca. Teniendo en cuenta este criterio, 28 pacientes sobre 63 (es decir un 46%) presentan esta fuga y por lo tanto son candidatos a manejo mediante la administración oral de fosfato.

No nos ha sido posible establecer una relación entre niveles plasmáticos de PTH y las dos causas de hipercalcemia idiopática (pérdida primaria de Ca por riñón o hiperabsorción de Ca por intestino); comparando los niveles

de fosfato y la fosfaturia con la PTH, encontramos niveles elevados de PTH más o menos con la misma frecuencia: seis sobre 28 en el grupo con eliminación exagerada de fosfato y 11 sobre 35 en los pacientes con eliminación normal. Esto está en contraposición con lo hallado por otros autores y con el concepto de que una hiperabsorción intestinal de Ca debe traer como consecuencia un descenso en las cifras de PTH, mientras que una pérdida primaria de Ca debe acompañarse de un aumento en los niveles de PTH; posiblemente el error se encuentre en la clasificación de los pacientes tomando como base solamente los niveles de fosfato en plasma y orina. Pak encuentra niveles moderadamente bajos de fosfato en ambos grupos y por ello usa para diferenciarlos la prueba de eliminación basal y post-carga de Ca que nosotros usamos más tarde.

Si analizamos los datos de esta prueba (prueba de Pak-Calcio), (Tabla 3) observamos una distribución, entre los diferentes tipos de hipercalcemia, un poco diferente. Siguiendo criterios muy estrictos, observamos hipercalcemia absorptiva (es decir la que posiblemente se relaciona con pérdida renal de fosfato) en 11 pacientes sobre 43 (25%), hipercalcemia renal en 14 (32%) y ausencia de hipercalcemia en el resto.

Estos resultados sin embargo deben ser analizados con más cuidado; según la descripción de Pak en los pacientes con hipercalcemia renal se observa un índice alto basal pero que disminuye muy marcadamente después de la carga (0,180 basal y 0,030 post-carga); no se refiere a los casos en los cuales los valores son elevados antes de la carga y aumentan después de ella, de los cuales hemos encontrado varios y que, en nuestra opinión, deben ser catalogados como absorptivos. Tal es el caso de los pacientes números 51, 56, 57, 61, 68, 73 y 94 que hemos considerado como pérdida primaria de Ca por riñón. Si los colocamos dentro del grupo de hipercalcemia absorptiva, el número de estos pasa de 11 a 18, es decir de 25 a 42%, y los de hipercalcemia renal descienden de 14 a 7, es decir de 32 a 16%. Se acercan así estos porcentajes a los hallados al analizar las cifras de fosfato.

El análisis de los datos obtenidos, en pocos

casos, del estudio de la eliminación de fosfato en forma similar es decir relacionando ésta con la creatinuria no parece aportar ningún dato de utilidad. Esto parece lógico puesto que la creatinuria obviamente es normal y la eliminación de fosfato está elevada cuando se compara con la fosfatemia pero es similar a la de un sujeto control; mucho más útil es la comparación directa entre fosfatemia y fosfatemia.

El manejo de pacientes por medio de la administración de fosfato ha sido hasta ahora muy satisfactoria; puesto que no hemos terminado un análisis de la totalidad de los casos no tenemos datos estadísticos precisos, pero la historia individual de la evolución clínica en cuanto a formación y eliminación de cálculos parece muy favorable. En el futuro, cuando podamos establecer una mejor clasificación de los pacientes en los diferentes tipos de hipercalemiuria será posible una mejor evaluación.

SUMMARY

Calcium urolithiasis is the most frequent disturbance of mineral metabolism; it represents a high percentage of patients consulting our endocrinology section.

Initially from bibliographic information and then through data obtained in our laboratory we have oriented our studies with the purpose of confirming or denying the phosphate leak hypothesis for absorptive hypercalcemia. Therefore, we have determined the renal threshold phosphate concentration in normal subjects and patients with calcium urolithiasis; in the same group we have studied the calcium elimination (test suggested by Pak), and measure the plasma levels of PTH. Our results show that more than 50% of the patients present hypophosphatemia and low threshold for phosphate. Treatment with oral phosphate supplement has been very useful.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALBRIGHT FP, HENNEMAN P, BENEDICT P, FORBES AP. Idiopathic Hypercalcemia. *Proc R Soc Med* 1953; 46: 1.077.
- 2.- EDWARDS NA, HODGKINSON A. Metabolic studies in patients with idiopathic Hypercalcemia. *Clin Sci* 1965; 29: 143.
- 3.- PEACOCK M, KNOWLES F, NORDIN BEC. Effect of

- Calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *Br Med J* 1968; 2: 792.
- 4.- PAK CYC, EAST DA, SANZENBACHER LJ, DELEA CS, BARTERR FC. Gastrointestinal calcium absorption in nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 261.
 - 5.- YENDT ER, GAGNE JA. Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalcemic females with "normal" or borderline serum calcium. *Can Assoc J* 1968; 98: 331.
 - 6.- WILLIS MR, PAK CYC, HAMMOND W, BARTER FC. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969; 47: 384.
 - 7.- PAK CYC, OHATA M, LAWRENCE EC, SNYDER W. The hypercalcemias, causes, parathyroid function and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 387-400.
 - 8.- OCOE FL, CANTERBURY JM, FIRPO JJ, REISS E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalcemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 134-142.
 - 9.- DOMINGUEZ JH, GRAY RM, LEMANN J. Jr. Dietary phosphate deprivation in women and men: effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1056.
 - 10.- SHEN FH, IVEY JL, SHERRARD DJ, NIELSEN RL, HAUSSER MR, BAYLINK DJ. Further evidence supporting the phosphate leak hypothesis of idiopathic hypercalcemia. In *Adv Exp Med Biol* 1978; on experimental Medicine and Biology. 103: 225-226.
 - 11.- LEMMAN J, GRAY RW, WILZ DR. Evidence for a renal P04 leak in patients with calcium nephrolithiasis. *Exp Med Biol* 1978; 103: 225-226.
 - 12.- BORDIER P, RYCKEWART A, GUERIS J, RASMUSSEN H. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalcemia. *Am J Med* 1977; 63: 398-409.
 - 13.- GRAY RW, WILZ DR, CALDAS AE, LEMMAN J Jr. The importance of phosphate in regulating 1, 25 (OH) 2 Vitamin D levels in humans: studies in healthy subjects, in calcium-stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 299-306.
 - 14.- AVIOLI LV. Phosphorus depletion and Vitamin D metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1978; 103: 367-372.
 - 15.- SHEN FH, BAYLINK DJ, NIELSEN RL, SHERRARD DJ, IVEY JL, HAUSSLER MR. Increased serum 1, 25-dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalcemia. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 955-962.
 - 16.- BROADUS AE, INSIGNA KL, LANG R, MALLETE LE, OREN DA, GERTNER JM, KLIGER AS, ELLISON AF. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 161-169.
 - 17.- RIZZOLI R, FLEISH H, BONJOUR JP. Role of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on intestinal phosphate absorption in rats a normal Vitamin D supply. *J Clin Invest* 1977; 60: 639-647.
 - 18.- NORMAN AE. Vitamin D Metabolism and calcium absorption. *Am J Med* 1979; 67: 989-998.
 - 19.- CANTERBURY JM, LERMAN S, CLAFLIN AJ, HENRY H, NORMAN A, REISS E. Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-Hydroxycholecalciferol and 24-25 Dihydroxycholecalciferol in the dog. *J Clin Invest* 1978; 1375-1383.
 - 20.- MERCERON RE, CAVALLOLES F, DELORME ML, COURREGES JP, RAYMOND JM, KLOTZ HP. Etude etiopathoginique d'hypercalcémie idiopathique. *Ann Med Interne* 1977; 128: 421-430.
 - 21.- MARSHALL JH, NORDIN BEC. Kinetic analysis of plasma radioactivity after oral ingestion of radiocalcium. *Nature* 1969; 222: 797.
 - 22.- PARKER TF, VERGNE-MARINI P, HULL AR, PAK CYC, FORDTRAN JS. Jejunal absorption and secretion of calcium in patients with chronic renal disease on hemodialysis. *J Clin Invest* 1974; 54: 358.

- 23.-PAK CYC, KAPLAN R, BOWE H, TOWNSEND J, WATERS O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292: 497-500.
- 24.-HYDE RD, VAUGHAM JONES R, McSWINEY RR, PRUNTY FTG. Investigation of hyperparathyroidism in the absence of bone disease (Renal Phosphorus Threshold) *Lancet* 1960; 1: 250.
- 25.-WALTON RJ, BIJVOET OLM. Nonogram for derivation of Renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2: 309-310.
- 26.-HOWARD JE. Adventures in clinical research on bones and stones. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1254-1260.
- 27.-BERNSTEIN DS, NEWTON R. The effect of oral sodium phosphate on the formation of renal calculi and on idiopathic Hypercalciuria. *Lancet* 1966; 2: 1105-1107.
- 28.-VAN DEN BERGH CJ, KUMAR R, WILSON DM, HEATH III H, SMITH LH. Orthophosphate therapy decreases urinary calcium excretion and serum 1,25 dihydroxyvitamin D concentrations in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 998-1001.
- 29.-BROADUS AE, INSOGNA KL, LANG R, ELLISON F, DREYER BE. Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; 311: 73-80.
- 30.-REYES-LEAL B, ARDILA E, ARIAS DE ALAYON R. Papel de la fuga renal de fosfato en la génesis de la Litiasis renal. *Boletín de Investigaciones, Ministerio de Salud*. 1981; 3: 13-15.