

Prevalencia de acidosis renal distal en pacientes con litiasis de fosfato cálcico usando el test de la furosemida

Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate urolithiasis using furosemide test

Jordi Guimerà¹, Enrique Pieras¹, Félix Grases², Arnau Sabate¹, Valentí Tubau¹, Pedro Piza¹

1. Servicio de urología, H. U. Son Espases, Palma de Mallorca.

2. Instituto Universitario de investigación en ciencias de la salud (IUNICS). Universidad de las Islas Baleares. Mallorca.

Correspondencia

Jordi Guimerà García
Servicio de Urología
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca
E-mail: Jordi_guime@hotmail.com

Recibido: 7 – VII – 2017

Aceptado: 17 – VIII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.13

Resumen

Introducción: Adultos con acidosis renal distal (ATRD) comúnmente presentan litiasis urinaria y pH urinario alcalino (>6). Las litiasis de fosfato cálcico son las litiasis más comúnmente relacionadas con ATRD.

El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino usando el test de la furosemida.

Materiales y métodos: Hemos seleccionado 40 pacientes, 17 hombres y 23 mujeres, entre 18 y 65 años con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino tratadas en nuestro servicio. La edad, sexo, localización de la litiasis (bilateral o unilateral) y efectos adversos derivados del test de la furosemida fueron recogidos. Analizamos sexo y localización de litiasis mediante el test de chi-cuadrado, la edad fue analizada mediante el test de T de Student. Se consideró significación estadística $p < 0.05$.

Resultados: 15 pacientes (37.5%) fueron diagnosticados de ATRD con el test de la furosemida. La media de edad del grupo con ATRD fue 40.73, la edad del otro grupo fue 51.12 años ($P < 0.001$). Todos los pacientes en el grupo de ATRD (15) presentaron litiasis bilateral ($p < 0.001$). El grupo de ATRD fueron 10 mujeres y 5 hombres, no hubo diferencias con el grupo negativo para ATRD ($p < 0.342$).

Conclusión: Concluimos que la prevalencia de ATRD en nuestra muestra es de 37.5% usando el test de la furosemida y el test de la furosemida es seguro. Nuestros datos sugieren que las litiasis bilaterales y la edad joven pueden ser indicadores de DRTA.

Palabras clave: Acidosis tubular renal distal, litiasis urinaria, furosemida, litiasis de fosfato cálcico

Abstract

Introduction: Adults with distal renal acidosis (DRTA) commonly present urolithiasis and alkaline pH (>6). Calcium phosphate is the most common urolithiasis related with DRTA. The main objective of our study is to determine DRTA prevalence in patients with calcium phosphate lithiasis and alkaline pH (>6) using the furosemide test.

Materials: We selected 40 patients, 17 men and 23 women, between 18 and 65 years old with calcium phosphate lithiasis and alkaline urine pH (>6) treated in our department. Age, sex, urolithiasis localization (unilateral or bilateral) and side effects by furosemide test were collected. We analysed sex and urolithiasis location with chi-squared test, age was analysed with T-test. We considered statistical significance $p < 0.05$. We performed the furosemide test for the DRTA diagnosis. It consists in the administration of 40 mg of furosemide orally. We performed a urine pH test before the furosemide administration to verify a urine pH higher than 6. In the following 3 hours after the furosemide administration we performed a urine pH test to each micturition. We considered a urine pH higher than 6 in all the urine tests diagnostic of DRTA.

Results: 15 patients (37.5 %) were positive for DRTA with furosemide test (**Figure 1**). The mean age in DRTA group was 40.73 years, in the other group was 51.12 years, statistical significance was found ($p < 0.001$) (**Figure 2**). All the patients (15) in the DRTA group presented with bilateral urolithiasis ($p < 0.001$) (**Figure 3**). There were 10 women and 5 men in the DRTA group, no statistical significance was found ($p < 0.342$). No side effects were reported with furosemide test.

Conclusion: We conclude that the DRTA prevalence in our sample is 37.5% using furosemide test and the furosemide test is safe. Our data suggest that bilateral urolithiasis and young age could be considered risk factors for DRTA.

Keywords: Distal renal acidosis, urolithiasis, furosemide, calcium phosphate

Introducción

Le enfermedad litiasica es una de las afecciones más prevalentes de nuestro medio. Se estima que en Estados Unidos la prevalencia es de 5,2%¹. En nuestro medio (I. Baleares) F. Grases estableció la prevalencia en 14,3%². La litiasis urinaria afecta de forma diferente por sexos, es 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres³.

Aunque se comprenden muchas cosas sobre la física-química implicada en la nefrolitiasis, siguen siendo esquivos el factor iniciador y la secuencia de acontecimientos que conducen a la formación de un cálculo renal⁴.

La acidosis tubular renal es un síndrome clínico que se caracteriza por acidosis metabólica causada por defectos en la secreción urinaria de hidrogeniones (H⁺) o reabsorción de bicarbonato, es decir imposibilidad de acidificar la orina⁵.

Existen 3 tipos de acidosis tubular renal: 1, 2 y 4. La acidosis tubular renal tipo 1 o distal (ATRD) tiene particular importancia para los urólogos, no solo por ser la forma de acidosis renal más frecuente, sino por ser la que más se asocia a litiasis. De hecho, los síntomas relacionados con litiasis, suelen ser la primera expresión clínica de ATRD en adultos⁶. La ATRD es un trastorno heterogéneo que puede ser hereditario, idiopático o adquirido⁷.

Dentro de las formas hereditarias, la ATRD autosómica recesiva se manifiesta en los primeros meses de vida, cursa con nefrocalcionosis y sordera temprana o tardía. La ATRD autosómica dominante es menos severa y aparece en la adolescencia o en la etapa adulta, y su única manifestación clínica puede ser la litiasis urinaria⁵.

En las formas secundarias la ATRD está comúnmente asociada a enfermedades autoinmunes, uropatía obstructiva, necrosis tubular aguda, etc.

La principal litiasis asociada a ATRD es la compuesta de fosfato cálcico [FC]^{6,8}.

Por estudios previos^{9,10} conocemos que el tipo de cálculo de FC (mixto de oxalato cálcico dihidrato o monohidrato con hidroxapatita [COD/COM + HAP], de hidroxapatita [HAP] y brushita) es una de las litiasis renales más recidivantes, que predominan en gente joven y se forman en pH urinarios alcalinos^{10,11}.

Los tratamientos en la litiasis de FC están orientados a disminuir el pH, ya que sabemos que a pH urinario < 6 se dificulta la cristalización del fosfato⁹. Esta opción terapéutica está dirigida a pacientes con litiasis de FC sin ATRD. En el caso de que los pacientes con litiasis de FC estén afectados por ATRD, el abordaje terapéutico tendría que ser diferente requiriendo, a pesar de presentar pH urinario > 6, alcalizar la orina con citrato potásico^{12,13}.

Para realizar el diagnóstico de ATRD se pueden usar dos test. El test de sobrecarga ácida¹⁴ y el test de furosemida¹⁵.

El objetivo principal de este estudio es establecer la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario >6. Como objetivos secundarios se pretende describir si existe algún tipo de característica clínica que se asocie a ATRD y si el test diagnóstico utilizado para ATRD es seguro.

Materiales y métodos

Se han estudiado 52 pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino >6, entre 18-65 años atendidos en el servicio de urología del H. U. Son Espases y con análisis de la litiasis en el laboratorio de investigación en litiasis renal de la U.I.B.

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

Los pacientes estudiados habrían suspendido tratamientos antihipertensivos, citrato potásico y/o bicarbonato una semana antes de la realización del test.

Consideramos diagnóstico de ATRD pH urinario alcalino (>6) en todas las muestras de orina, incluyendo la previa a la toma de furosemida.

Para medir el pH urinario se utilizó un pHmetro (Crison pH 25). El método utilizado para analizar los cálculos renales fue una combinación de observación macroscópica y microscópica con técnicas convencionales (microscópico estereoscópico Optomic) con técnicas físicas como espectrometría infrarroja (espectroscópico infrarrojo Brucker IFS 66) con microscópico electrónico asociado a microanálisis de rayos X (Hitachi S-530 con X-ray microanalysis Oxford Link Isis).

La edad en el momento del estudio y el género fueron evaluados. Se recogió la presencia de litiasis bilateral o unilateral a lo largo de la vida de los pacientes, para evaluarlo se utilizaron pruebas de imagen recogidas en la historia clínica de cada paciente (ecografía, radiografía y/o tomografía computerizada).

Analizamos si existían diferencias entre el sexo y la bilateralidad de litiasis entre el grupo con diagnóstico positivo para ATRD y el grupo con diagnóstico negativo para ATRD mediante el test de Chi-cuadrado. La media de

edad fue analizada entre los mismos grupos mediante el test de T de Student. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

También se analizó el subtipo de litiasis de fosfato cálcico entre ambos grupos, estableciendo un grupo mixto (COD/COM + HAP), Brushita y HAP, utilizamos el test de Chi-Cuadrado.

Todos los datos fueron analizados con el software SPSS Statistics 21.

Resultados

Se han excluido 12 pacientes por presentar pH urinario < 6 en la pH-metría urinaria previa a la administración de furosemida.

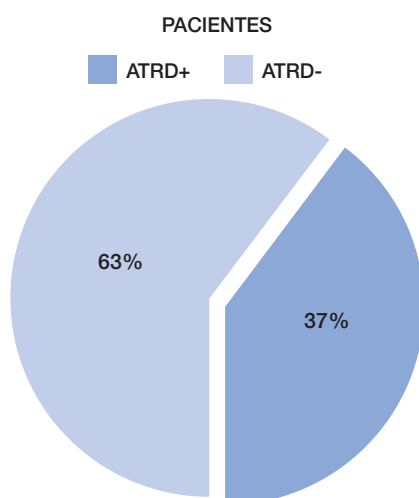
Los pacientes seleccionados fueron 40, 17 hombres y 23 mujeres. La descripción de la muestra se completa en la **tabla I**.

Tabla I

VARIABLES	ATRD +	ATRD -
Número de pacientes	15	25
Edad (años)	40,73	51,12
Bilateralidad	15	11
Unilateralidad	0	14
Sexo:		
Hombre (H)	5	12
Mujer (M)	10	13
Mixta (COM/COD + HAP)	8	19
HAP	3	3
Brushita	3	3

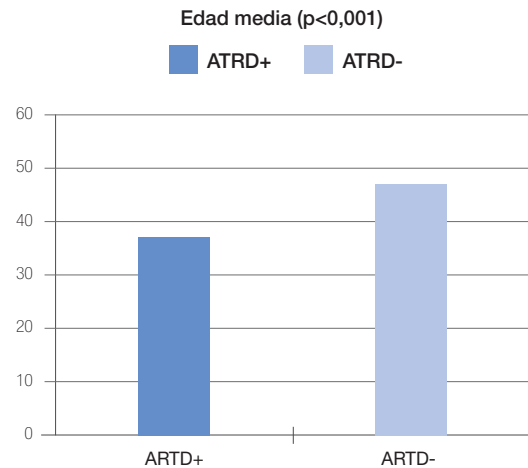
15 pacientes (37,5 %) se diagnosticaron de ATRD (Figura 1).

Figura 1:



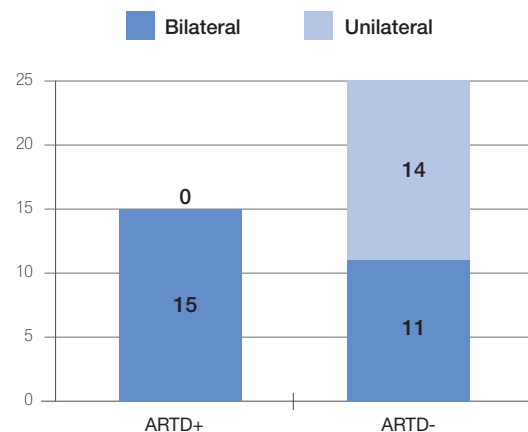
De los pacientes diagnosticados de ATRD¹⁵ la media de edad fue 40,73 años, la media de edad de los pacientes no diagnosticados de ATRD fue 51,12 años, se demostró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 2).

Figura 2:



Del grupo con diagnóstico positivo para ATRD todos los pacientes¹⁵ habían presentado o presentaban litiasis bilaterales. Del grupo de pacientes con diagnóstico negativo para ATRD²⁵, 14 presentaban litiasis unilateral y 11 se clasificaron como litiasis bilateral. Se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 3:



Tras analizar los subtipos de litiasis de fosfato cálcico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,565$).

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

Discusión

La ATRD es una enfermedad que puede tener como única expresión clínica en adulta la presencia de litiasis urinaria. No tenemos constancia de estudios publicados que describan la prevalencia de ATRD en pacientes con litiasis de fosfato cálcico y pH urinario alcalino (>6).

En nuestro estudio hemos establecido una prevalencia de 37'5 % de ATRD. Este dato es relevante porque indica que la prevalencia puede ser alta en este determinado grupo de pacientes. El conocimiento de esta enfermedad permite indicar un tratamiento médico profiláctico (citrato potásico) para evitar la formación de litiasis¹³.

La prevalencia de litiasis en el hombre es mayor que en mujeres³, en nuestro análisis no se confirma esta conclusión, de hecho, en el grupo con diagnóstico positivo de ATRD hay 10 mujeres por 5 hombres, no se ha podido demostrar diferencia estadísticamente significativa probablemente debido a tamaño muestral pequeño. Creemos que estos resultados sugieren que existe una mayor prevalencia de ATRD en mujeres.

En nuestra muestra encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre la media de edad del grupo con diagnóstico positivo para ATRD y el otro grupo ($p < 0,001$). El hecho de que el grupo con ATRD presente una media de edad más joven apunta al origen genético como causa más frecuente de ATRD y su temprana expresión clínica^{6,7}. Consideramos que la ATRD se expresa en gente joven, la edad puede ser un signo clínico sugerente de ATRD.

Tras el análisis de los resultados observamos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0'001$) para la bilateralidad litiasica en pacientes con ATRD. Creemos que la bilateralidad de la litiasis es un signo clínico asociado a la ATRD.

Evan AP¹⁶ describe en un estudio con biopsias de calcificaciones de las papilas renales en pacientes con ATRD, la asociación de ATRD con calcificaciones tubulares en la papila, además en su muestra (5 pacientes), a pesar de ser pequeña, todos los pacientes muestran litiasis renales bilaterales. Linnes MP¹⁷ realiza en un grupo heterogéneo de formadores de litiasis una biopsia papilar renal, describe la presencia de placa de Randall o calcificación tubular y la correlaciona con el tipo de litiasis. Establece que en los formadores de litiasis de fosfato cálcico predomina la calcificación tubular. Krambeck AE¹⁷ realizó un estudio diagnosticando las calcificaciones tubulares mediante la tomografía computerizada (TC) comparándolas con visión endoscópica, concluyó que las calcificaciones tubulares pueden diagnosticarse con TC.

En nuestro estudio no hemos podido relacionar estos últimos trabajos por la ausencia de TC en varios pacientes

de la muestra. Creemos que puede existir una relación entre bilateralidad de la litiasis, calcificaciones tubulares y ATRD.

En este trabajo hemos utilizado el test de la furosemida como método diagnóstico, no se ha recogido ningún efecto adverso tras la administración de furosemida o durante la realización del test. La furosemida actúa interfiriendo en el mecanismo de intercambio de iones de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, esto provoca una acidificación urinaria por dos motivos. Primero, bloqueando la reabsorción de sodio en el asa de Henle aumenta la concentración de sodio que llega al túbulo colector. Segundo, al aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo colector debido al aumento de la concentración de sodio en el túbulo colector, negativiza el voltaje del túbulo colector provocando secreción de H⁺ a la orina. Es decir, provoca un acidificación de la orina en individuos sanos. En cambio en pacientes con ATRD que no pueden secretar H⁺ en el túbulo colector, la furosemida no provoca cambios en el pH urinario.

En 1986¹⁵ Battle DC describió el test de la furosemida, estableció que los pacientes estudiados habían conseguido su punto máximo de acidificación de orina a las 3-4 horas tras la administración de furosemida. En varios trabajos¹⁴⁻¹⁸ se describe que el momento máximo de acidificación de orina, realizando el test de sobrecarga ácida, se obtenía a las 8 horas de la administración de NH₄Cl. Walsh SB¹⁸ compara en población pediátrica una modificación del test de la furosemida con el test de sobrecarga ácida, recoge 3 abandonos por vómitos y 6 pacientes con nauseas, en un grupo total de 10 pacientes que se sometieron al test de sobrecarga ácida por ningún efecto adverso reportado con el test de furosemida.

En nuestros resultados coincidimos con estudios previos y no hemos notificado ningún efecto adverso en ningún paciente de la muestra. Todos los individuos sanos tuvieron una acidificación de la orina máxima entre las 2-3 horas. El test de la furosemida es un test seguro, rápido y reproducible por la alta disponibilidad de pHmetros en centros hospitalarios.

Conclusión

La prevalencia de ATRD en nuestro estudio es de 37'5%. La presencia de litiasis de forma bilateral y edad joven en pacientes con litiasis de fosfato cálcico son indicativos clínicos sugestivos de ATRD. El test de furosemida es un test seguro.

Bibliografía

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1817-23.
2. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martín M, Vallescar R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(2):145-50.
3. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):848-57.
4. Arrabal M, Fernandez A, Arrabal MA, Ruiz MJ, Zuluaga A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch. Esp. Urol.* 2006;59(6):583-94.
5. E. Lurbe, Simon J. Aproximación fisiopatológica a los síndromes de acidosis tubular renal. *Nefrología.* 1996; 16(6): 487-98
6. Van den Berg CJ, Harrington TM, Bunch TW, Pterides AM. Treatment of renal lithiasis associated with renal tubular acidosis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;20:473-6.
7. Laing, CM; Toye, AM; Capasso, G; Unwin, RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol* (2005); vol.37, num. 6:1151-61.
8. Pohlman T, Hruska KA, Menon M. Renal tubular acidosis. *J Urol.* 1984 Sep; 132(3):431-6.
9. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publications 2008.
10. Grases F, Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 322 (2002). 29-36.
11. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int.* 2004.
12. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 1985; 134(1):20.
13. Morris RC Jr, Sebastian A. Alkali therapy in renal tubular acidosis: who needs it?. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2186.
14. Halperin ML, Richardson RM, Bear RA. Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1988; 50(1):1-4.
15. Battle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 1986; 30: 546-54.
16. Evan AP, Lingeman J, Coe F, Shao Y, Miller N, Matlaga B, Phillips C, Sommer A, Worcester E. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2007;71:795-801.
17. Krambeck AE, Lieske JC, Xujian L, Bergstralh JE, Rule AD, Holmes D, McCollough CM, Vrtiska TJ. Current computed tomography techniques can detect duct of Bellini plugging but not Randall's plaques. *Urology* 2013;82(2):301-6.
18. Walsh SB, Shirley DG, Womg OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int* 2007;71,1310-6.