

Efecto del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis urinaria.

ÁNGEL JIMÉNEZ VERDEJO, MIGUEL ARRABAL MARTÍN, JOSÉ LUIS MIJÁN ORTIZ,
EUGENIO HITTA ROSINO¹, FRANCISCO PALAO YAGO Y ARMANDO ZULUAGA GÓMEZ.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada y
¹Hospital La Imaculada de Huerca Overa. Almería. España.

Resumen.- OBJETIVOS: Los efectos fisiológicos del citrato potásico sobre la solubilidad urinaria han propiciado su empleo en favorecer la expulsión de los fragmentos litiásicos tras tratamiento con litotricia. El objetivo de nuestro trabajo se basa en parte en este hecho, así como en la valoración de la eficacia del tratamiento a largo plazo con citrato potásico en la prevención de la recidiva litiásica de pacientes que han sido sometidos a litotricia extracorpórea con ondas de choque.

MÉTODOS: Se ha realizado un estudio prospectivo sobre un grupo de 100 pacientes afectados de litiasis renal oxalo o fosfocálcica, que han sido sometidos a tratamiento con litotricia extracorpórea de ondas de choque (LEOC). Se establecen cuatro grupos de estudio: Pacientes que han quedado libres de litiasis tratados con citrato potásico (25 casos) o con dieta hídrica (25 casos) y pacientes en los que persiste litiasis residual tratados con citrato potásico (25 casos) o con dieta hídrica (25 casos). Según la evolución de la situación litiásica basal a lo largo del estudio, definimos los términos de: Estabilidad (no modificación de la situación basal post-litotricia, quede o no litiasis residual), Incremento (aumento en número o tamaño de la litiasis residual o recidiva litiásica) y Descenso (disminución en número o tamaño de la litiasis residual o su expulsión).

RESULTADOS: De los 50 pacientes en tratamiento con citrato potásico, en 35 de ellos (70%) se mantuvo una situación de "estabilidad" de la situación litiásica similar a la previa al inicio del estudio, en 10 casos (20%) hubo un "descenso" y en 5 pacientes (10%) se produjo un "incremento". Entre los 50 pacientes con tan solo dieta hídrica, en 19 (38%) se produjo una "estabilidad" de la situación litiásica basal a lo largo del estudio, en 4 (8%) hubo un "descenso" y en 27 (54%) se produjo un "incremento" en el tamaño o número de los cálculos. El número de recidivas litiásicas a lo largo del estudio en los 100 pacientes ha sido de 25 (25%), de las que 8 se dieron en pacientes que tomaban citrato potásico y las 17 restantes en los no tratados.

CONCLUSIONES: El uso del citrato potásico ha sido efectivo, de forma estadísticamente significativa, en el control de la evolución de la litiasis residual post-litotricia y de las recidivas litiásicas.

Palabras clave: Citrato Potásico. Litiasis residual. Litotricia extracorpórea.

Summary.- OBJECTIVE: The physiologic effects of potassium citrate on urinary solubility have led to their use to facilitate stone passage after lithotripsy. The aim of our study is to evaluate the foregoing effects and the efficacy of long-term treatment with potassium citrate to prevent stone recurrence in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy.

METHODS: A prospective study was conducted on 100 patients with calcium oxalate or calcium phosphate nephrolithiasis that had undergone treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL). The patients were divided into 4 groups: patients that were stone-free treated with potassium phosphate (25 cases) or fluid diet (25 cases) and patients with persistent residual lithiasis

Correspondencia

Ángel Jiménez Verdejo
C/ San Joaquín, nº 16, 4º A
18013 Granada.
España.

treated with potassium citrate (25 cases) or fluid diet (25 cases). Calculi were classified according to the changes observed during the study compared with the pre-study status as stable (no changes from the pre-study status, with or without residual stone), increased (increase in number or size of the residual stone or recurrence), and decreased (decrease in number or size or passage of the residual stone).

RESULTS: Of the 50 patients treated with potassium citrate, 35 (70%) remained stable, 10 cases (20%) showed a decrease and 5 (10%) showed an increase. Of the 50 patients on fluid diet, 19 (38%) remained stable throughout the study, 4 (8%) showed a decrease and 27 (54%) showed an increase in stone size or number. The number of stone recurrence throughout the study in the 100 patients was 25 (25%); of these, 8 were in patients treated with potassium citrate and 17 of those that did not receive potassium citrate.

CONCLUSIONS: Potassium citrate therapy has been found to be statistically significantly effective in the control of post-lithotripsy residual stone and stone recurrence.

Keywords: Potassium citrate. Residual stone. Extracorporeal lithotripsy.

INTRODUCCIÓN

La formación de cálculos puede depender, entre otras causas, del equilibrio en la orina entre la saturación de sales disueltas y la presencia de inhibidores fisiológicos, los cuales pueden ser orgánicos e inorgánicos (Tabla I). Se han identificado inhibidores urinarios para los sistemas fosfocálcico y oxalocálcico, pero no para el sistema urato.

El magnesio, el citrato, el pirofosfato y la nefrocalcina constituyen la mayoría de los inhibidores de la orina para el sistema de cristales de fosfato cálcico (1). La formación de cristales de oxalato cálcico se inhibe con citrato, pirofosfato, glucosaminoglicanos, fragmentos de ARN y nefrocalcina, siendo más potentes inhibidores los compuestos de alto peso molecular (2, 3).

El citrato es un ácido tricarbóxico débil (pKa de 2,9, 4,3 y 5,6), importante fuente de energía como componente esencial del ciclo de ácido tricarbóxico a nivel intracelular. En el plasma los niveles de citrato son bajos, con unas concentraciones entre 0,05 – 0,3

TABLA I

INHIBIDORES DE LA CRISTALIZACIÓN URINARIA

ORGÁNICOS

Macromoléculas: Glicosaminoglicanos, Glucoproteína de Tamm-Horsfall, Urea, ARN, Nefrocalcina.

Ac. Polihidroxicarboxílicos: Citrato, Fitato, Tartrato.

Aminoácidos: Aspartico, Glutamico, Alanina.

INORGÁNICOS

Magnesio, Pirofosfato, Oligoelementos.

mmol / l. La mayoría del citrato plasmático está en forma de anión trivalente (citrato-3), y su concentración prácticamente no varía con los cambios del pH plasmático. Sin embargo el citrato en forma de anión divalente (citrato-2), que es la forma en la que es filtrado por el glomérulo, sufre cambios importantes con la variación del pH y ante pH alcalinos cambia a citrato-3, no reabsorbible. El citrato plasmático se halla en dos formas: una libre y otra unida al calcio, magnesio y sodio. La forma libre es filtrada por el glomérulo y aparece en la orina en cantidades poco variables.

El citrato del organismo proviene de los alimentos por absorción intestinal (una dieta normal contiene 4 gr de citrato), del hueso y del metabolismo endógeno a partir del ácido oxalacético o del acetilCoenzima A. Puede encontrarse en diversos fluidos biológicos como la leche, orina, semen y secreción prostática (4).

Existe una relativa independencia entre los niveles plasmáticos de citrato con los aportes alimentarios, debida a que el citrato absorbido sufre un rápido metabolismo y no incide sobre su concentración sanguínea. Solo una sobrecarga oral de citrato incrementaría transitoriamente sus niveles plasmáticos (5). Diversos factores dietéticos pueden modificar la excreción urinaria de citratos y regular de forma indirecta los niveles de citraturia: la absorción neta de álcalis, una anómala absorción gastrointestinal de citrato, la ingesta de sodio y la dieta hiperproteica.

El hueso es el principal órgano de reserva de citrato, almacenando el 90% del total del organismo. Sus

TABLA II

FACTORES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN URINARIA DE CITRATOS

Aumento de la excreción de citrato	Disminución de la excreción de citrato
Litio	Ayuno prolongado
Vitamina D	Ácido etacrínico
PTH	Andrógenos
Calcitonina	Proteínas animales
Estrógenos	Acetazolamida
Hormona de crecimiento	Menstruación
Proteínas vegetales	Envejecimiento
Ácidos orgánicos	Consumo elevado de sal

depósitos son movilizados por varios factores, fundamentalmente por los estrógenos y la paratohormona (6).

En el riñón se produce el aclaramiento del citrato. El citrato libre es filtrado por el glomérulo, siendo reabsorbido aproximadamente el 75% por las células tubulares proximales y el 25% restante se pierde por la orina. El citrato reabsorbido es metabolizado en la célula tubular, siendo oxidado en las mitocondrias a CO₂ y agua por la vía del ácido cítrico, proporcionando una importante fuente de energía para el riñón.

Existen una serie de factores que regulan la excreción renal de citrato (Tabla II), de los que el principal es el equilibrio ácido-base. El citrato existente en el filtrado glomerular es transportado al interior de las mitocondrias de las células del túbulo contorneado proximal por medio de un transportador de ácidos tricarbónicos situado en el ribete en cepillo de las células tubulares, dado que la membrana mitocondrial es relativamente impermeable para estos aniones (7). Este transportador es estimulado por pH bajos intracelulares dado que el citrato para ser transportado debe de estar en su forma divalente (8). Cuando el pH es alcalino, el transportador se encuentra inhibido y el citrato está en su mayoría completamente disociado en su forma trivalente no reabsorbible (9). Por tanto, en situaciones de acidosis metabólica se facilita la entrada del citrato en la célula tubular incrementándose su proceso oxidativo en la mitocondria y disminuyendo el citrato urinario. El proceso contrario ocurre con la

alcalosis, en la que se incrementa la citraturia al disminuir la reabsorción tubular del citrato y su proceso oxidativo intracelular. Otros factores que modifican la excreción urinaria de citratos son: la edad, estando la citraturia disminuida en niños y ancianos (4); las hormonas sexuales, incrementándose la citraturia con los estrógenos y disminuyendo con la progesterona y los andrógenos (10); las hormonas que regulan el metabolismo del calcio, vitamina D, PTH y calcitonina aumentan la excreción de citrato, al igual que la hormona de crecimiento (11); una dieta rica en proteínas animales producirá una acidosis relativa que disminuirá la citraturia, y una dieta rica en proteínas vegetales aumenta la excreción renal de citrato de citrato (4); un ayuno prolongado o los estados de inanición producen una acidosis láctica que determina un descenso de la citraturia (4), y un consumo elevado de sal produce una moderada expansión del volumen plasmático y una bicarbonaturia que provoca una leve acidosis metabólica, disminuyendo los citratos en la orina (12); los ejercicios físicos violentos también provocan una acidosis láctica con aumento de la oxidación del citrato (13).

Aunque el desarrollo de la terapéutica con citrato es relativamente reciente, sus orígenes se remontan al siglo pasado. En 1826 Sir Astley Cooper prescribía un licor a base de citrato potásico para el tratamiento de cálculos renales que probablemente eran de ácido úrico (14). El empleo reglado del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis renal no se inicia, sin embargo, hasta 1985 en el que la Food and Drug Administration de USA aprueba la utilización del citrato potásico para prevenir la formación de la litiasis renal oxalocálcica, fosfocálcica o de ácido úrico, en determinadas situaciones (15):

- Acidosis tubular renal con nefrolitiasis cálcica
- Estados diarreicos crónicos que cursan con hipocitraturia y nefrolitiasis cálcica: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, By-pass intestinales
- Litiasis cálcica hipocitratúrica con la única alteración metabólica de eliminación baja de citratos
- Hipocitraturia con anomalías metabólicas concomitantes leves: hiper calciuria menor de 250 mg, hiperuricosuria menor de 700 mg, hiper calciuria absorbtiva tipo II controlada con dieta pobre en calcio.
- Litiasis recurrente que no responde a otros fármacos (tiazidas, alopurinol) y con hipocitraturia
- Litiasis úrica complicada con litiasis cálcica
- Litiasis úrica aislada
- Durante el tratamiento con tiazidas, especial-

TABLA III

PREPARADOS FARMACOLÓGICOS DEL CITRATO

Citrato + Magnesio y Vitamina B6
Citrato + Sodio y Potasio
Citrato + Sodio, Potasio y ácido Cítrico
Citrato + Potasio
Citrato + Potasio y Magnesio
Citrato + Calcio

mente si existe hipocitraturia o litiasis recurrente.

Aunque la utilización del citrato terapéuticamente en sus formas comerciales más frecuentes es asociado al potasio, han sido utilizados otros preparados farmacológicos (Tabla III). El citrato potásico parece tener ventajas sobre el álcali sódico ya que la liberación de sodio induciría hipercalcemia y la potencial complicación de cristalización urato-inducida de oxalato cálcico (16). El citrato potásico aporta un adecuado suplemento de potasio para pacientes con nefrolitiasis hipercalcémica que toman tiazidas por su capacidad para prevenir hipocaliemia e hipocitraturia tiazido-inducidas y aumentar la excreción de citrato (16). También en esta situación es útil la utilización del citrato potásico-magnésico por producirse una depleción de magnesio, así como en la nefrolitiasis oxalocálcica hipomagnésica y en los estados de diarrea crónica, frecuentemente complicadas con hipocaliemia, hipocitraturia e hipomagnesuria (15). Parece que incrementa la actividad inhibidora contra la cristalización el fosfato y oxalato cálcico más efectivamente que el citrato potásico (17). El citrato cálcico aporta un suplemento de calcio en la osteoporosis posmenopáusicas, disminuyendo el riesgo de nefrolitiasis cálcica al aumentar la excreción renal de citrato (17).

El efecto terapéutico del citrato potásico sobre la calculogénesis se debe al aumento de los citratos urinarios y a su acción alcalinizante, interviniendo la combinación de tres aspectos diferentes (15, 18, 19, 20). Por una parte a su capacidad para formar complejos solubles con el ion Ca^{++} en la orina, con lo que disminuye la concentración de ion calcio que se encuentra libre en este medio (alrededor del 20%) y

como consecuencia disminuye la saturación de cualquier compuesto insoluble del calcio, sea oxalato o fosfato (21, 15). Un segundo efecto protector del citrato sobre la calculogénesis es debida a su efecto inhibidor de la cristalización de los oxalatos y fosfatos cálcicos, inhibiendo la nucleación espontánea de estas sales cálcicas (22, 23) y la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre los uratos (24), retrasando la aglomeración de los cristales de oxalato cálcico existentes (25, 20) e inhibiendo el crecimiento de los cristales de oxalato y fosfato cálcicos (23, 26). Finalmente el tercer efecto del citrato deriva de la elevación del pH urinario que provoca su metabolismo celular, lo que incrementa la cantidad de ácido úrico disociado y la formación de uratos alcalinos en la orina, de mayor solubilidad que el ácido úrico, evitando la formación de cálculos de ácido úrico o redisolviendo los ya formados; además evita la formación de cristales de ácido úrico que podrían actuar como nucleantes heterogéneos muy efectivos del oxalato cálcico (27, 28).

Las dosis terapéuticas recomendadas de citrato potásico varían entre 20 y 100 mEq/día. El citrato es casi absorbido en su totalidad, oxidándose y eliminándose por vía renal como un álcali. Es importante durante el tratamiento con citrato un control del pH urinario para evitar valores demasiado elevados que induzcan la precipitación de fosfatos cálcicos.

Respecto a los efectos secundarios, el citrato es bien tolerado en general y la mayoría son de tipo gastrointestinal leves. Han sido descritas dermatitis atópica, hiperpotasemia y arritmias (29, 30).

Los preparados con citrato potásico están contraindicados en las siguientes situaciones: insuficiencia renal, infecciones urinarias persistentes alcalinas, obstrucción del tracto urinario, hiperpotasemia, insuficiencia adrenal, hipertensión arterial no controlada, úlcus péptico activo, estados de alcalosis, obstrucción intestinal, terapia con anticolinérgicos, vaciado gástrico lento, embarazo y lactancia.

Los efectos fisiológicos del citrato potásico sobre la solubilidad urinaria han propiciado su empleo en favorecer la expulsión de los fragmentos litiásicos tras tratamiento con litotricia. El objetivo de nuestro trabajo se basa en parte en este hecho, así como en la valoración de la eficacia del tratamiento a largo plazo con citrato potásico en la prevención de la recidiva litiásica de pacientes que han sido sometidos a litotricia extracorpórea con ondas de choque.

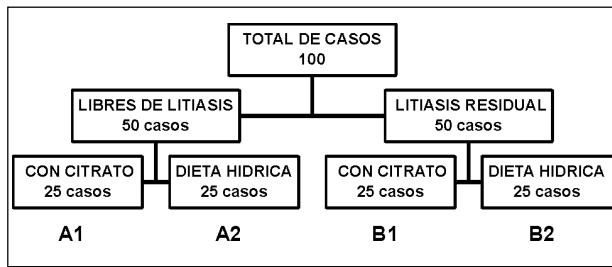


Fig. 1: Representación de los grupos de pacientes del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo sobre un grupo de 100 pacientes afectados de litiasis renal oxalo o fosfofáltica (por las características radiográficas del cálculo), que han sido sometidos a tratamiento con litotricia extracorpórea de ondas de choque (LEOC). Al mes de dado por finalizado el tratamiento litotritor se inicia el estudio, siendo los pacientes clasificados en dos grupos según el resultado de la LEOC:

Grupo A) Pacientes que han quedado libres de litiasis (50 casos)

Grupo B) Pacientes en los que persiste litiasis residual ≥ 2 mm (50 casos)

A la mitad de los pacientes de cada uno de los grupos (Subgrupo A₁, 25 casos y Subgrupo B₁, 25 casos) se les administra de forma aleatoria 40 meq/día de Citrato Potásico en su forma galénica granulada, repartidos en dos tomas. Al resto de los pacientes (Subgrupo A₂, 25 casos y Subgrupo B₂, 25 casos) se les recomienda dieta hídrica (Fig. 1).

El rango de edades de los pacientes es entre 18 y 65 años.

Se adoptaron unos criterios de exclusión del estudio: expulsión espontánea de cálculos, enfermedad endocrinometabólica no controlada, infección urinaria activa, creatinina $\geq 1,5$ mg/dl, insuficiencia cardiaca congestiva, hiperpotasemia, alcalosis metabólica, úlcera gastroduodenal activa, obstrucción intestinal, embarazo o lactancia, tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, captopril, indometacina, bicarbonato sódico u otros preparados que contengan potasio y tratamiento con tiazidas o alopurinol.

La fragmentación de los cálculos se llevó a cabo mediante un aparato Lithostar Siemens con generador de ondas electromagnético y con localización fluoroscópica.

A todos los pacientes se les realiza un seguimiento periódico en los que se estudia:

- Estudio metabólico urinario con determinación en orina de 24 horas de: calcio, citrato, oxalato, magnesio y ácido úrico (valores basales, a los seis y veinticuatro meses)

- PH urinario (valores basales, a tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y treinta y seis meses)

- Rx simple de abdomen (basal, a tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y treinta y seis meses) en las que se determina la presencia de litiasis residual o de recidiva litiasica, la localización y el número de cálculos.

Según la evolución de la situación litiasica basal a lo largo del estudio, definimos los términos de: ESTABILIDAD (no modificación de la situación basal post-litotricia, quede o no litiasis residual), INCREMENTO (aumento en número o tamaño de la litiasis residual o recidiva litiasica) y DESCENSO (disminución en número o tamaño de la litiasis residual o su expulsión).

RESULTADOS

A lo largo del estudio, este fue abandonado por un total de siete pacientes, cuatro de los que estaban en tratamiento alcalinizante y tres de los que seguían solo dieta hídrica. De ellos dos fue por intolerancia digestiva al fármaco.

El seguimiento medio fue de 29,3 meses (12 – 48 meses) .

1/ Del estudio metabólico urinario (Tabla IV). Se ha determinado el valor medio de los parámetros bioquímicos en orina de 24 horas, en todos y cada uno de los pacientes en tratamiento con citrato potásico o sin él, independientemente de la presencia o ausencia de litiasis residual. Se han realizado tres determinaciones: la basal antes de iniciarse el tratamiento, a los seis meses y a los veinticuatro meses. Según se aprecia en la Tabla IV se produce un incremento de la citraturia en los pacientes en tratamiento con citrato potásico que resulta estadísticamente significativa con respecto a la de los pacientes que no lo tomaron. Así mismo entre los valores basales y a los seis meses del calcio urinario existe alguna significación estadística entre ambos grupos de pacientes.

TABLA IV

VALORES MEDIOS DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN ORINA DE 24 HORAS EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO CON CITRATO POTÁSICO

	CON CITRATO	SIN CITRATO	Nivel Significación
CALCIO basal	206,2 mg/dl	253,4 mg/dl	P<0,1
CALCIO 6 meses	213,9	283,1	P<0,1
CALCIO 24 meses	225,3	254,5	NS
CITRATO basal	548,3 mg/dl	539,4 mg/dl	NS
CITRATO 6 meses	727,5	583,7	P<0,01
CITRATO 24 meses	791,9	507,5	P<0,001
OXALATO basal	29,1 mg/dl	41,7 mg/dl	NS
OXALATO 6 meses	27,4	28,2	NS
OXALATO 24 meses	22,6	53,5	NS
MAGNESIO basal	128,5 mg/dl	138,9 mg/dl	NS
MAGNESIO 6 meses	151,2	130,1	NS
MAGNESIO 24 meses	136,6	211,3	NS
URICO basal	694,4 mg/dl	721,6 mg/dl	NS
URICO 6 meses	660,7	676,4	NS
URICO 24 meses	655,1	686,6	NS

NS: No Significativo

2/ Del pH urinario. Se efectuó un análisis bioquímico de orina basal (antes de iniciarse el tratamiento), a los tres y seis meses, y a partir de aquí cada seis meses hasta los 42 meses con la determinación del pH urinario (Tabla V). De los resultados obtenidos se determinó el valor medio tanto de los pacientes bajo tratamiento con citrato potásico como de los no tratados. Como se aprecia en la Fig. 3, excepto en los valores basales previos al inicio del tratamiento en los que no existe diferencia entre ellos, una vez comenzada la toma de citrato potásico se alcaliniza apreciablemente la orina.

3/ Evolución de la situación litiasica. De los 50 pacientes en tratamiento con citrato potásico independientemente de que presentasen litiasis residual o estuviesen libre de litiasis, en 35 de ellos (70%) se mantuvo una situación de "estabilidad" de la situación litiasica similar a la previa al inicio del estudio, en 10

TABLA V

VALORES MEDIOS DE PH URINARIO EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO CON CITRATO POTÁSICO

	CON CITRATO	SIN CITRATO	Nivel Significación
pH basal	5,97	6,01	NS
pH 3 meses	6,35	5,94	P<0,001
pH 6 meses	6,45	5,93	P<0,001
pH 12 meses	6,32	5,91	P<0,001
pH 18 meses	6,40	5,93	P<0,001
pH 24 meses	6,56	5,92	P<0,001
pH 30 meses	6,43	5,93	P<0,001
pH 36 meses	6,13	5,85	P<0,01
pH 42 meses	6,64	6,01	P<0,001

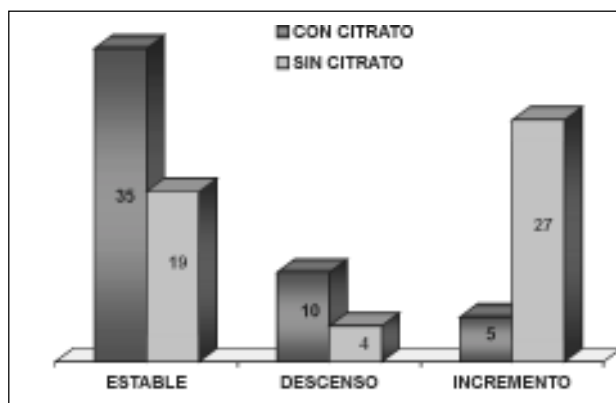


Fig. 2: Evolución de la situación litíásica a lo largo del estudio respecto de la basal en pacientes con y sin tratamiento con citrato potásico.

casos (20%) hubo un "descenso" y en 5 pacientes (10%) se produjo un "incremento". Las diferencias entre estos tres grupos de pacientes son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla VI) (Fig. 2). Entre los 50 pacientes con tan solo dieta hídrica, en 19 (38%) se produjo una "estabilidad" de la situación litíásica basal a lo largo del estudio, en 4 (8%) hubo un "descenso" y en 27 (54%) se produjo un "incremento" en el tamaño o número de los cálculos. Al igual que en los pacientes tratados, las diferencias entre los tres grupos son estadísticamente significati-

vas ($p < 0,001$) (Tabla VI) (Fig. 2). En el grupo de pacientes con litiasis residual post-litotricia, hubo una "estabilidad" de la situación litíásica en el 52% de los pacientes tratados con citrato potásico, un "descenso" en el 40% y un "incremento" en el 8%. De los 25 pacientes no tratados con citrato la evolución de la situación litíásica fue de "estabilidad" 24%, "descenso" 12% e "incremento" en el 64%. En el grupo de pacientes libres de cálculos al comenzar el estudio, hubo una "estabilidad" de la situación litíásica en el 92% de los pacientes tratados con citrato potásico e "incremento" en el 8%. De los 25 pacientes no tratados con citrato la evolución de la situación litíásica fue de "estabilidad" en el 56% e "incremento" en el 44% (Tabla VI).

4/ Recidivas litíásicas. El número de recidivas litíásicas a lo largo del estudio en los 100 pacientes ha sido de 25 (25%), de las que 8 se dieron en pacientes que tomaban citrato potásico (dos con litiasis residual post-litotricia y seis libres de litiasis) y las 17 restantes en los no tratados (ocho con litiasis residual post-litotricia y nueve libres de litiasis) (Fig. 3).

5/ Necesidad de nueva LEOC durante el estudio. De los 100 pacientes incluidos en el estudio, fue necesario tratar nuevamente a 15 de ellos con otra sesión de LEOC (15%). De ellos, 11/50 (22%) no tomaron

TABLA VI

Nº DE CASOS Y PORCENTAJES RESPECTO A LA MODIFICACIÓN DE LA SITUACIÓN LITIÁSICA BASAL EN LOS GRUPOS OBJETO DE ESTUDIO (FIG. 1)

GRUPOS	ESTABILIDAD	DESCENSO	INCREMENTO	P
A1 + B1	35 (70%)	10 (20%)	5 (10%)	< 0,001
B1	13 (52%)	10 (40%)	2(8%)	< 0,001
A1	23 (92%)		2(8%)	< 0,001
A2 + B2	19 (38%)	4 (8%)	27(54%)	< 0,001
B2	6 (24%)	3 (12%)	16(64%)	< 0,001
A2	14 (56%)		11(44%)	< 0,001

A1: Pacientes libres de litiasis en tratamiento con citrato potásico

A2: Pacientes libres de litiasis en tratamiento con dieta hídrica

B1: Pacientes con litiasis residual en tratamiento con citrato potásico

B2: Pacientes con litiasis residual en tratamiento con dieta hídrica

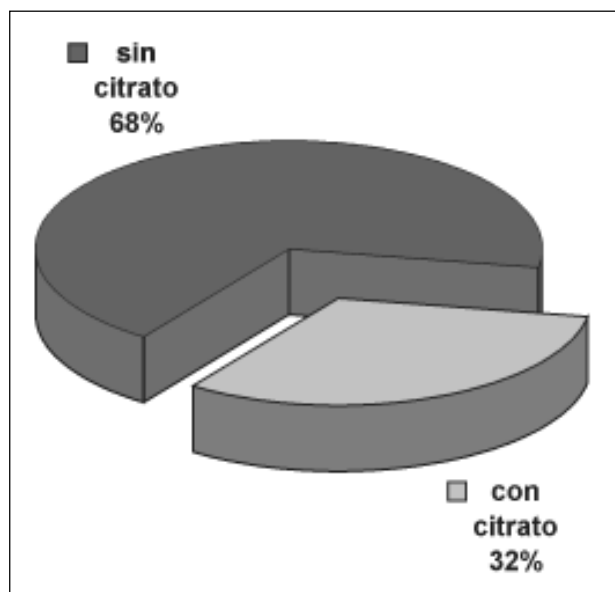


Fig. 3: Proporción de recidivas litiasicas en pacientes con y sin tratamiento con citrato potásico.

citrato potásico y 4/50 (8%) si lo hicieron (Fig. 1). De las quince nuevas litotricias ocho se efectuaron en recidivas litiasicas, seis en pacientes no tratados y dos tomando citrato (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La litotricia extracorpórea de ondas de choque ha revolucionado el tratamiento de la litiasis renal, con una alta proporción de éxitos y una baja morbilidad asociada, lo que la ha convertido en la técnica idónea y preferida para el tratamiento de la mayoría de los cálculos urinarios (31). No obstante, las consecuencias renales a largo plazo de la LEOC no están aún completamente documentadas y hay importantes evidencias de que en una significativa proporción de casos se han producido lesiones perirrenales e intrarrenales y otras anomalías inexplicadas (32). Estas secuelas son particularmente inquietantes en pacientes jóvenes y en aquellos que requerirán futuras sesiones de tratamiento con litotricia, pues alrededor del 50% de pacientes padecerán recurrencias sintomáticas de urolitiasis y un 15% de ellos lo presentarán dentro del primer año (33). Además es irónico que la LEOC, que ha superado muchos de los inconvenientes asociados a las técnicas quirúrgicas de la litiasis urinaria, sea a la vez responsable del incremen-

to de la probabilidad de la recurrencia litiasica y los retratamientos consiguientes. La retención de fragmentos litiasicos post-litotricia ha sido consignada convenientemente en la literatura urológica (34, 31, 35, 36, 37, 38) y el problema asociado deriva de la posibilidad de que tales fragmentos pueden reagregarse o servir de núcleo para la formación de nuevos cálculos, especialmente en el caso de fragmentos alojados en cálices inferiores, en la presencia de anomalías en el sistema excretor intrarrenal, en el caso de litiasis infecciosas y en pacientes con trastornos metabólicamente activos (37). Se han propuesto varios procedimientos para resolver el problema de la retención de fragmentos, como la adopción de determinadas posturas corporales (38), el uso catéteres ureterales o procedimientos percutaneos (36) y múltiples tratamientos con LEOC (39), sin embargo aún no existen métodos no invasivos que consigan la eliminación satisfactoria de los fragmentos litiasicos desde el riñón, especialmente aquellos alojados en los cálices inferiores (35, 37) o en los que se añaden anomalías anatómicas renoureterales (37).

La utilización de tratamientos químicos para prevenir o reducir la proporción de la recurrencia litiasica en individuos tratados con litotricia no ha sido suficientemente investigado. En los últimos años se han utilizado una variedad de agentes profilácticos para intentar reducir el número de recurrencias en aquellos pacientes con nefrolitiasis cálcicas, tales como la hidroclorotiazida, los ortofosfatos, fosfato de celulosa, magnesio y el citrato. En particular, la efectividad del citrato potásico ha sido demostrada en el tratamiento de la litiasis cálcica hipocitraturica (16, 40),

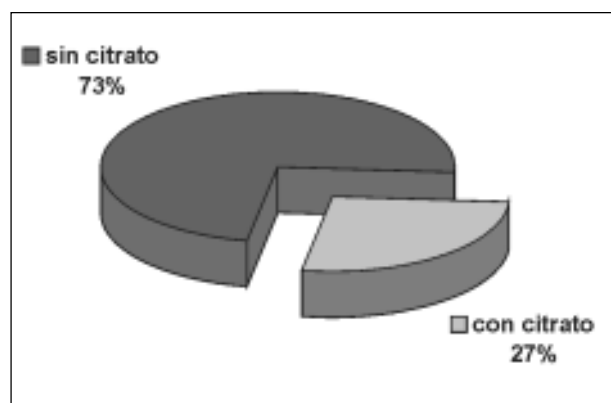


Fig. 4: Proporción de nuevas litotricias a lo largo del estudio en pacientes con y sin tratamiento con citrato potásico

teniendo además aplicaciones como inhibidor de la formación de cálculos en pacientes con fragmentos residuales post-litotricia. Estudios *in vitro* han mostrado que el citrato inhibe el crecimiento de cristales de oxalato cálcico en fragmentos litiásicos renales (41) y la cristalización ureasa-inducida en orina (42).

Los fragmentos litiásicos residuales tras monoterapia con LEOC son frecuentes después de varios meses del tratamiento. Por encima del 85% y del 92% de pacientes con litiasis no infecciosas e infecciosas respectivamente, tienen evidencia radiológica de litiasis residual a las 24-48 horas de la litotricia (34, 43). En una serie de pacientes tratados con LEOC, Newman y Scott encontraron que el 22% tienen crecimiento de los fragmentos litiásicos al año, mientras que solo un 9% de los que quedaron libres de litiasis tenían nuevos cálculos (44).

A los tres meses tras la LEOC, la proporción de pacientes libres de litiasis de cálculos renales no infecciosos fue del 87% (45), 66% (34) o 72% (31) y el aclaramiento completo de los fragmentos litiásicos de pacientes con litiasis residual post-litotricia fue del 84% (45), 60% (34) o 69% (31). Entre pacientes con fragmentos litiásicos menores de 5 mm de diámetro, Beck y Riehle observaron que el 65% estaban libres de litiasis a los 3 meses y el 41% a los 24 meses, por lo que un 59% tuvieron progresión de la litiasis con crecimiento de los fragmentos residuales o recurrencia de nuevas litiasis (43).

La observación *in vitro* de que el citrato potásico previene el depósito de oxalato cálcico en fragmentos de litiasis cálcicas, hace de esta terapia una herramienta farmacológica de importante valor en el tratamiento de fragmentos residuales post-litotricia (41). De hecho la prevención del crecimiento de los fragmentos residuales es una medida eficaz para su expulsión del tracto urinario.

En nuestro estudio, desde el inicio del tratamiento se comenzaron a observar los beneficios de la acción del citrato potásico tanto sobre los fragmentos residuales post-LEOC como en las recidivas litiásicas de pacientes que quedan libres de litiasis. De los 50 casos con litiasis residual post-litotricia, en el grupo de pacientes que tomaron citrato potásico (25/50), un 52% de ellas persisten sin modificación a lo largo del estudio, un 40% se redujeron en número y/o en tamaño o fueron expulsadas y solo en un 8% se produjo un incremento en número y/o tamaño de los fragmentos residuales. Estos datos contrastan con el grupo de

pacientes con litiasis residual tras la LEOC y que estuvieron solo con dieta hídrica, en los que en un 64% hubo un incremento del número y/o tamaño de los cálculos, en un 24% permanecieron sin modificaciones y en un 12% se redujeron en número, tamaño o fueron expulsadas (Tabla VI).

Esta efectividad del tratamiento con citrato potásico en pacientes con fragmentos litiásicos post-litotricia, también se ve reflejada en aquellos casos que quedaron libres de cálculos al mes de ser tratados con LEOC. De los 25 pacientes que fueron tratados con citrato potásico, en 23 de ellos (92%) permanecieron así a lo largo del estudio y en dos casos se produjeron recidivas litiásicas. En cambio, de los 25 pacientes que solo fueron tratados con dieta hídrica, 14 (56%) permanecieron sin modificaciones y en 11 de ellos (44%) hubo recidivas (Tabla VI).

Si comparamos los tres grupos establecidos en cuanto a la evolución de la situación litiásica basal a lo largo del estudio, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de litiasis residual (Fig. 2), vemos que existe un efecto terapéutico beneficioso con la utilización del citrato potásico frente a la dieta hídrica, con diferencias en cuanto a efectividad que son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores como Cicerello y col. que estudia grupos de pacientes libres de litiasis y otros con persistencia de cálculos tras tratamiento con LEOC, estableciendo un grupo de control y otro en tratamiento con citrato sódico-potásico. A los doce meses de seguimiento de los pacientes libres de litiasis, un 75% de los tratados con citrato permanecen en esta situación frente a un 32% del grupo control. En los casos con litiasis residual, al año de seguimiento en un 68% del grupo control persisten en esa situación frente a un 25% de los tratados con citrato. Se produjo crecimiento de los fragmentos residuales en un 45% del grupo control y solo en un 5% del grupo con citrato (46).

A lo largo del estudio se produjeron 25 recidivas litiásicas, 15 en pacientes que habían quedado libres de litiasis tras la LEOC y 10 en casos con litiasis residuales. De todas ellas, 17 (68%) se dieron en pacientes con dieta hídrica y 8 (32%) en pacientes en tratamiento con citrato potásico (Fig. 3). La terapia con citrato potásico puede tener por tanto una aplicación específica en la prevención de la recurrencia litiásica, que puede ser más evidente en aquellos pacientes con predisposición a la retención prolonga-

da de fragmentos post-litotricia, particularmente en aquellos con anomalías anatómicas de la vía urinaria (41).

Por las características de los fragmentos residuales incrementados en tamaño al servir de soporte a la nucleación y crecimiento de nuevo material cristalino sobre su superficie o de los nuevos cálculos formados durante el estudio, fue necesario efectuar 15 nuevas litotricias, cuatro de ellas en pacientes en tratamiento con citrato potásico (27%) y once (73%) en los que solo tomaban dieta hídrica (Fig. 4).

Como conclusión de este estudio, hemos observado que la evolución natural de los fragmentos litiasicos residuales es su persistencia y su crecimiento. Con el tratamiento con citrato potásico en pacientes con litiasis oxalocálcica tras LEOC, se produce una estabilización o una reducción del tamaño de los fragmentos residuales que permitirá su salida espontánea. Además, la profilaxis con citrato potásico tiene una aplicación específica en la prevención de las recurrencias o recidivas litiasicas y por lo tanto en la necesidad de nuevos tratamientos de litotricia .

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. ITO, H.; COE, F.L.: "Acidic peptide and polyribonucleotide crystal growth inhibitors in human urine." *Am. J. Physiol.*, 233: F455-F463, 1977.
2. KHAN, S.R.; SHEVOCK, P.N.; HACKETT, R.L.: "In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones." *J. Urol.*, 139: 418, 1988.
- **3. PAK, C.Y.C.: "Citrate and renal calculi." *Miner. Electrolyte Metab.*, 13: 257, 1987.
4. SCOTT, W.W.; HUGGINS, C.; SELMAN, B.C.: "Metabolism of citric acid in urolithiasis." *J. Urol.*, 50: 202, 1943.
5. COWLEY, D.M.; Mc WHINNEY, B.C.; BROWN, J.M. y cols.: "Chemical factors important to calcium nephrolithiasis: evidence for impaired hydrocarboxylic absorption causing hyperoxaluria." *Clin. Chem.*, 33: 243, 1987.
6. VAES, G.M.; NICHOLS, G.: "Metabolic studies of bone in vitro. III. Citric acid metabolism and bone mineral solubility. Effects of parathormone and stradiol." *J. Biol. Chem.*, 236: 3323, 1961.
7. WRIGHT, S.H.; MUNZ, T.M.: "Succinate transport in renal basolateral and membranes." *Am. J. Physiol.*, 253: F432, 1987.
8. ALBARRAN, J.: "Radiographie des calculus du rein." *Ann. Franc. Urol.*, 4: 596, 1899.
9. BARAC-NIETO, M.: "Effects of pH, calcium and succinate on sodium citrate cotransport in renal microvilli." *Am. J. Physiol.*, 247: F282, 1984.
10. HARVEY, J.A.; ZOVITZ, M.M.; PAK, C.Y.C.: "The relationship of strogen and progesterone to urinary citrate excretion." *J. Lithotr. Stone Dis.*, 1: 204, 1989.
11. ALVAREZ, M.V.; TRABA, M.L.; RAPADO, A.: "Role of citric acid in primary hyperparathyroidism with renal lithiasis." *Urol. Res.*, 20: 86, 1992.
12. BENAZZI, E.; COLUSSI, G.; ROMBOLA, G.: "Escrezione urinaria di citrato e consumo alimentare di NaCl nella nefrolitiasi calcicorecidivante." In: Di PAOLO, A.; SASOELLI, M.; SODI, A. *Litiasi renale*. Wichtig Editore. Milano. 1985.
- *13. RAPADO, A.: "Metabolismo del citrato." In: ROSAUD, A.; BARCELO, P. *Urolitiasis: metodología diagnóstica y terapéutica*. Pulso ediciones S. A. Barcelona. 1992.
14. PAK, C.Y.C.: "Hypocitraturic calcium nephrolithiasis. En: *Urolithiasis. A Medical and Surgical Reference*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, págs. 89-103, 1990.
- *15. PAK, C.Y.C.: "Citrate and renal calculi. New insights and future directions." *Amer. J. Kidney Dis.*, 17: 420, 1991.
- **16. PAK, C.Y.C.; FULLER, C.; SAKHAE, K. y cols.: "Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate." *J. Urol.*, 134: 11, 1985.
- *17. PAK, C.Y.C.: "Citrate and renal calculi: an update." *Miner Electrolyte Metab.*, 20: 371, 1994.
- *18. PAK, C.Y.C.; ADAMS, B.V.: "Potassium citrate therapy at nephrolithiasis." En: *Renal Stone Disease*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston págs. 20 1-224, 1987.
19. MEYER, I.L.; SMITH, L.H.: "Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors." *Invest. Urol.*, 13: 36, 1975.
- **20. CAMPOY, P.; ARRABAL, M.; QUINTERO, R. y cols.: "Citrato potásico granulado en la profilaxis de la litiasis oxalocálcica." *Actas Urol. Esp.*, 18: 101, 1994.
21. BUTZ, M.: "Rational prevention of calcium urolithiasis." *Urol. Int.*, 41: 387, 1986.
- *22. NICAR, M.J.; HILL, K.; PAK, C.Y.C.: "Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro." *J. Bone Miner. Res.*, 2: 215, 1987.
23. MEYER, J.L.; SMITH, L.H.: "Growth of crystals II. Inhibition by natural growth inhibitors." *Invest. Urol.*, 13: 36, 1975.
- *24. PAK, C.Y.C.; PETERSON, R.: "Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate." *Arch. Intern. Med.*, 146: 863, 1986.
25. BISAZ, S.; FELIX, R.; NEUMAN, W. F. y cols.: "Quantitative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urine." *Miner. Electrolyte Metab.*, 1: 74, 1978.
26. SMITH, L.H.: "Calcium containing renal stones." *Kidney Int.*, 3: 383, 1978.
- *27. CIFUENTES, L.: "Treinta años de tratamiento alcalinizante." *Actas Urol. Esp.*, 14: 85, 1990.
28. RODMAN, J.S.: "Prophylaxis of uric acid stones with alternative day doses of alkaline potassium salts." *J. Urol.*, 145: 97, 1991.

29. WALSH, W.E.: "Atopic dermatitis associated with citric and malic acid intolerance." *Minn. Med.*, 62: 637, 1979.
30. BROWNING, J.J.; CHANNER, K.S.: "Hyperkalaemic cardiac arrhythmia caused by potassium citrate mixture." *Br. Med. J.*, 283: 1366, 1981
31. LINGEMAN, E.; NEWMAN, D.; MERTZ, J.H.O. y cols.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy: the Methodist Hospital of Indiana experience." *J. Urol.*, 135: 1134, 1986.
32. KANDE, J.V.; WILLIAMS, C.M.; MILLNER, M.R. y cols.: "Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy." *A.J.R.*, 145: 305, 1985.
33. MULLEY, A.G.; CARLSON, K.J.; DRETTLER, S.P.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy: slam-bang effects, silent side effects?" *A.J.R.*, 150: 316-318, 1988.
34. DRACH, G.; DRETTLER, S.; FAIR, W. y cols.: "Report of the United States cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy." *J. Urol.*, 135: 1127, 1986.
- *35. DIEDERICHS, W.: "Residual stones after ESWL: a long-term follow-up in 1000 patients." *Urol. Res.*, 15: 129, 1987.
36. DAS, G.; DICK, M.J.; BAILEY, M. S. y cols.: "1500 cases of renal and ureteric calculi treated in an integrated stone centre." *Br. J. Urol.*, 62: 301, 1988.
37. PETTERSSON, B.: "Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones-studies on indications, methods and results." *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 120 (Suppl.): 1, 1989.
38. BROWNLEE, N.; FOSTER, M.; GRIFFITH, D.P y cols.: "Controlled inversion therapy: an adjunct to the elimination of gravity-dependent fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy." *J. Urol.*, 143, 1096, 1987.
39. TURK, C.H.; STEINKOGLER, I.; MARBERGER, M.: "Painless Piezo-ESWL: the solution of the residual stone problem." *Urol. Res.*, 15: 129, 1987.
- **40. PREMINGER, G.M.; HARVEY, J.A.; PAK, C.Y.C.: "Comparative efficacy of "specific" potassium citrate therapy versus conservative management in nephrolithiasis of mild to moderate severity." *J. Urol.*, 134: 658, 1985.
- *41. SUZUKI, K.; TSUGAWA, R.; RYALL, R.L.: "Inhibition by sodium-potassium citrate (CG-120) of calcium oxalate crystal growth on to kidney stone fragments obtained from extracorporeal shock wave lithotripsy." *Br. J. Urol.*, 68: 132, 1991.
42. WANG, Y.H.; GRENABO, L.; HEDELIN, H. y cols.: "Citrate and urease-induced crystallization in synthetic and human urine." *Urol. Res.*, 21: 109, 1993.
- *43. BECK, E.M.; RIEHIE, R.A.: "The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones." *J. Urol.*, 145: 6, 1991.
44. NEWMAN, D.M.; SCOTT, J.W.: "Long-term follow-up of 2,617 extracorporeal shock wave lithotripsy patients." *J. Urol.*, part. 2, 137: 141A, abstract 150, 1987.
45. RIEHLE, R.A.; FAIR, W.R.; VAUGHAN, E.D.: "Extracorporeal shock-wave lithotripsy for upper urinary tract calculi: one year's experience at a single center." *J.A.M.A.*, 255: 2043, 1986.
- **46. CICERELLO, E.; MERLO, F.; GAMBARO, G. y cols.: "Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragmente after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients." *J. Urol.*, 151: 5, 1994