

# *Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario*

J. Chahin\*, V. García Nieto\*, A. Torres\*\*, E. Gallego\*, M. Muros\*\*\*, C. León\*\*\*, M. Quintero\*\*\*\* y J. García Pérez\*

\*Secciones de Nefrología, \*\*\*Laboratorio y \*\*\*\*Radiología del Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.  
\*\*Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias.

## RESUMEN

*Se ha estudiado la capacidad de acidificación renal en 35 pacientes adultos que habían padecido uno o más episodios de litiasis renal. Todos ellos habían alcanzado un pH urinario por debajo de 5,35 tanto en la prueba de acidificación con estímulo de cloruro amónico como en la realizada tras administración de furosemida. Se distribuyeron en dos grupos en función de que tuvieran o no hipercalciuria. A pesar de descender adecuadamente el pH urinario, la excreción total de hidrogeniones en ambas pruebas fue inferior en ambos grupos, en relación con los controles. Además, se encontraron valores de bicarbonatemia significativamente inferiores también en ambos casos. Nuestros resultados demuestran como en pacientes afectados de litiasis renal puede comprobarse un defecto de acidificación parcial a pesar de existir un descenso adecuado del pH urinario, pudiendo evidenciarse estos hallazgos independientemente de la etiología metabólica de la litiasis.*

Palabras clave: **Litiasis renal. Hipercalciuria. Capacidad de acidificación renal.**

## PARCIAL DEFECT OF RENAL ACIDIFICATION CAPACITY IN PATIENTS WITH RENAL LITHIASIS

### SUMMARY

*Renal acidification capacity was studied in 35 adult patients with a history of 1 or more episodes of renal lithiasis. All of the patients' urinary pH was lower than 5.35 in the acidification test performed with ammonium chloride as well as that performed after furosemide administration. The patients were divided into two groups: One with hypercalciuria, the other without. Although urinary pH was lowered adequately, the total excretion of hydrogen ions in both tests was lower for both groups, as compared with controls. In addition, significantly lower values of plasma bicarbonate were found in both groups. Our results showed that in patients with renal lithiasis there was partial*

Recibido: 5-III-93.  
En versión definitiva: 11-VI-93.  
Aceptado: 17-VI-93.

Correspondencia: Dr. J. Chahin Haddad.  
Sección de Nefrología.  
Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria.  
Carretera del Rosario, s/n.  
Santa Cruz de Tenerife.

*acidification defect, despite adequate lowering of urinary pH, and that these findings were independent of the metabolic etiology of the lithiasis.*

Key words: **Renal lithiasis. Hypercalciuria. Renal acidification capacity.**

## Introducción

En situaciones de litiasis o de calcificación del parénquima renal es relativamente frecuente la presencia de trastornos de la capacidad de acidificación. Ya en 1936, Butler y cols. publicaron en niños el primer trabajo en el que se asoció la presencia de acidosis metabólica con nefrocalcinosis<sup>1</sup>. La acidosis tubular distal (ATD) clásica tomó entidad con el trabajo publicado unos años después por Albright y cols.<sup>2</sup>. En 1959, Wrong y Davies publicaron en tres pacientes con nefrocalcinosis, un defecto de acidificación, en ausencia de acidosis metabólica, consistente en disminución de la excreción de acidez titulable, aunque con amoniuria normal y que se denominó ATD incompleta<sup>3</sup>. La asociación de esta entidad con litiasis renal en sentido estricto fue comunicada en 1968 por Buckalew y cols.<sup>4</sup> y por Cochran y cols.<sup>5</sup>. Desde entonces, numerosos trabajos han relacionado la presencia de ambas entidades, de tal modo que se ha establecido una incidencia de defecto de acidificación entre el 5,8<sup>6</sup> y el 19%<sup>7</sup> de los pacientes con litiasis recidivante.

Por otra parte, se ha comunicado que en determinados pacientes, la hipercalciuria, el principal factor causal en la formación de cálculos, puede preceder y por tanto favorecer el desarrollo de una ATD incompleta<sup>8,9</sup>. Además, se ha descrito la posibilidad de que una ATD incompleta pueda evolucionar hacia una ATD completa<sup>4,10</sup>.

En el presente trabajo hemos querido estudiar si puede observarse un defecto de acidificación parcial en pacientes formadores de cálculos, afectos o no de hipercalciuria y en ausencia de ATD tanto completa como incompleta.

## Pacientes y métodos

Fueron estudiados 35 pacientes adultos (12 varones, y 23 mujeres) que acudieron a la consulta externa de nuestro Hospital, por haber padecido uno o más episodios de litiasis. En función del estudio metabólico realizado, fueron distribuidos en dos grupos, según que presentaran hipercalciuria idiopática (grupo HI) o no (grupo NoHI). Para ello se definió la hipercalciuria como una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día y/o un índice de excreción del mismo superior a 0,14 mg/100 ml GFR<sup>11,12</sup>. El grupo NoHI estaba constituido por un paciente afecto de hipocitraturia aislada, otro con hiperuricosuria y en los cinco restantes

no se había encontrado ninguna causa metabólica favorecedora de litiasis. Ninguno de ellos tenía insuficiencia renal.

Para su inclusión en el estudio fue condición imprescindible que descendieran el pH urinario, tanto con estímulo de cloruro amónico como de furosemida, por debajo de 5,35 (+2DS del pH urinario mínimo en nuestros controles con ambas pruebas).

De entre los datos que incluye el protocolo de estudio de litiasis de nuestro Hospital, se seleccionaron los siguientes parámetros:

- A. Historia clínica.
  - Antecedentes de obstrucción aguda.
  - Existencia de hipertensión arterial.
  - Tiempo de evolución desde el primer cólico hasta el momento del estudio (meses).
  - Número total de cálculos emitidos.
- B. Estudios radiológicos.
  - Presencia de cálculos en el parénquima renal.
- C. Datos de laboratorio.
  - Valores sanguíneos de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, pH y bicarbonato actual.
  - Eliminación urinaria en veinticuatro horas de calcio, fosfato y citrato.
  - pH urinario basal obtenido en la segunda micción de la mañana.
  - Con los valores de creatinina y fosfato en sangre y orina, se calculó la tasa de reabsorción tubular de fosfatos (TRP).

D. Pruebas de acidificación renal con estímulos de cloruro amónico (prueba «corta») y de furosemida por vía oral. En ambas, se midió la eliminación de amonio y de acidez titulable y se calculó la excreción total de hidrogeniones en las muestras de orina con pH mínimo. La dosis administrada de cloruro amónico fue de 0,1 g/kg y la de furosemida fue de 60 mg en los sujetos con peso inferior a 60 kg, y de 80 mg en los de peso superior.

Los resultados se compararon con los de 37 controles sanos (grupo C) (15 varones y 22 mujeres). La prueba de acidificación con furosemida se realizó a 33 de ellos y la de cloruro amónico a 10.

La determinación de los iones se realizó mediante electrodo selectivo. El calcio se determinó por el método de la ocreolftaleína-complexona y el fosfato me-

diente la reacción del fosfomolibdato, ambos sin desproteinización. La creatinina y el citrato se midieron por métodos enzimáticos, los de la creatinasa y citrato-liasa, respectivamente. Todas estas determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi 717 (Boehringer Mannheim).

El estudio en sangre del metabolismo ácido-base se realizó mediante un aparato de gases automático AVL 995.

La acidez titulable se determinó mediante titulación con hidróxido sódico de 0,1 N hasta 7,4 en un Titroprocesador Metrohm 678, midiéndose también el pH urinario en ese aparato. El amonio se determinó mediante el método del formaldehído.

Para todas las variables, y en ambos grupos, se calculó la media y DS. Para realizar la comparación de medias entre variables se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

**Resultados**

En la tabla I figuran los valores de las determinaciones sanguíneas de creatinina, iones, calcio, fosfato, pH y bicarbonato. Los pacientes de ambos grupos tuvieron valores de bicarbonatemia y de fosfatemia significativamente descendidos con respecto a C.

La tabla II muestra los valores de la eliminación urinaria de calcio, fosfato y citrato. Además de las diferencias que por definición existen en cuanto a la calciuria, se comprobó que en el grupo HI estaba descendido el TRP y, por tanto, aumentada la fosfatúria, en relación a C. En el grupo NoHI se observó también un aumento en la fosfatúria, aunque sin significación estadística, y un descenso significativo de la citraturia.

En la tabla III figuran los valores del pH urinario basal y de los obtenidos en la prueba de acidificación con los estímulos de cloruro amónico y de furosemida. Puesto que se incluyeron pacientes que descendían adecuadamente el pH urinario en ambas pruebas, no se observaron diferencias para este parámetro con respecto al grupo control. No obstante, la eliminación total de hidrogeniones fue significativamente inferior en los dos grupos y con ambos estímulos, observándose valores inferiores tanto de la acidez titulable como del amonio.

En la tabla IV aparecen los valores obtenidos de la excreción total de hidrogeniones en la prueba con estímulo de furosemida en el conjunto de pacientes estudiados, en relación con el tiempo de evolución de la litiasis, número de cálculos emitidos, presencia o no de hipertensión arterial y de cálculos en el parénquima renal, así como la existencia o no de antecedentes de obstrucción aguda. Únicamente se observó que los en-

**Tabla I.** Valores plasmáticos correspondientes al grupo control y a los dos grupos de pacientes con litiasis

	Grupo C (n = 38)	Grupo HI (n = 28)	Grupo NoHI (n = 7)
Creatinina (mg %)	0,81 ± 0,17	0,74 ± 0,17	0,66 ± 0,12
Na (mEq/l)	143,78 ± 2,29	143,93 ± 2,18	142,86 ± 1,34
K (mEq/l)	4,23 ± 0,34	4,34 ± 0,33	4,20 ± 0,26
Cl (mEq/l)	104,84 ± 4,52	102,14 ± 3,36	103,43 ± 3,10
Ca (mg %)	9,78 ± 0,42	9,93 ± 0,46	9,82 ± 0,22
PO <sub>4</sub> (mg %)	4,11 ± 0,54	3,58 ± 0,04 (c)	3,52 ± 0,89 (a)
pH	7,37 ± 0,06	7,38 ± 0,04	7,39 ± 0,05
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	27,07 ± 2,99	25,64 ± 2,55 (a)	23,26 ± 1,92 (b)

Grupo C: Controles.  
 Grupo HI: Pacientes litíasicos con hipercalcemia.  
 Grupo NoHI: Pacientes litíasicos sin hipercalcemia.  
 (a): p < 0,05; (b): p < 0,01; (c): p < 0,001 (grupos HI y NoHI vs. grupo C).

**Tabla II.** Valores de la calciuria, fosfatúria, tasa de reabsorción de fosfato (TRP) en el grupo control y en los dos grupos de pacientes con litiasis

	Grupo C	Grupo HI	Grupo NoHI
Calciuria	158,3 ± 64,3	298,9 ± 42,8 (c)	171,0 ± 50,5
Fosfatúria	795,6 ± 191,0	1.006,8 ± 378,6 (b)	972,4 ± 388,8
TRP (%)	87,3 ± 277,8	82,8 ± 6,8 (c)	85,3 ± 5,3
Citraturia	566,1 ± 277,8	554,8 ± 249,0	372,2 ± 154,1 (a)

La calciuria, la fosfatúria y la citraturia se expresan en mg/día.  
 (a): p < 0,05; (b): p < 0,01; (c): p < 0,001 (grupos HI y NoHI vs. grupo C).

**Tabla III.** Valores del pH urinario basal y de las pruebas de acidificación realizadas con cloruro amónico (CINH<sub>4</sub>) y con furosemida correspondientes al grupo control y a los dos grupos de pacientes con litiasis

	Grupo C	Grupo HI	Grupo NoHI
pHb .....	5,65 ± 0,57	5,84 ± 0,62	6,46 ± 0,85 (b)
<i>CINH<sub>4</sub></i>			
pHm .....	4,89 ± 0,24	4,86 ± 0,23	4,82 ± 0,29
AT .....	43,12 ± 10,21	27,99 ± 12,23 (c)	25,65 ± 8,19 (a)
NH <sub>4</sub> .....	63,80 ± 19,54	49,79 ± 19,47 (a)	47,10 ± 14,93
Total H <sup>+</sup> .....	107,17 ± 28,28	77,31 ± 30,38 (c)	72,75 ± 19,75 (a)
<i>Furosemida</i>			
pHm .....	4,82 ± 0,27	4,61 ± 0,27 (b)	4,59 ± 0,41
AT .....	31,34 ± 12,20	23,57 ± 11,59 (b)	18,70 ± 8,41 (b)
NH <sub>4</sub> .....	49,02 ± 17,66	34,28 ± 14,77 (b)	24,70 ± 9,85 (c)
Total H <sup>+</sup> .....	80,42 ± 25,84	58,30 ± 24,05 (c)	40,51 ± 17,22 (c)

pHb es el pH urinario correspondiente a la segunda orina de la mañana tras un período de ayunas durante la noche.  
 pHm es el mínimo alcanzado en la prueba de acidificación.  
 La acidez titulable (AT), el amonio (NH<sub>4</sub>) y la excreción total de hidrogeniones (total H<sup>+</sup>) se expresan en µEq/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
 (a): p < 0,05; (b): p < 0,01; (c): p < 0,001 (grupos HI y NoHI vs. grupo C).

fermos con hipertensión arterial tenían una eliminación menor de hidrogeniones con respecto a los normotensos. No obstante, en la prueba con estímulo con cloruro amónico, aunque los valores obtenidos en el grupo de hipertensos fue inferior al de normotensos, esta vez las diferencias no tuvieron significación estadística (70,41 ± 19,56 vs. 78,18 ± 30,59 µEq/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Discusión**

Hemos estudiado la capacidad de acidificación renal en un grupo de pacientes adultos afectados de litiasis

renal, del que fueron excluidos aquellos en los que previamente se había detectado una acidosis tubular renal completa o incompleta. A pesar de que por definición en todos ellos se había obtenido un pH urinario inferior a 5,35 en la sobrecarga ácida y en la de furosemida, se observó que en ambas pruebas la excreción total de hidrogeniones fue inferior a la de los controles, tanto en los pacientes con hipercalciuria como en los normocalciúricos. Nuestros resultados no son nuevos; en algunos pacientes con cálculos renales de repetición con contenido cálcico, Backman y cols., ya en 1976, comunicaron el hallazgo de una menor eliminación de acidez titulable, aun con pH urinario adecuado<sup>13</sup>.

Es conocido que el pH urinario expresa la concentración de hidrogeniones libres y que éstos suponen sólo alrededor del 1 % del total de hidrogeniones excretados, ya que más del 99 % de estos normalmente están en la forma unida a buffers<sup>14</sup>. Por tanto, y de acuerdo con nuestros resultados, un pH ácido no implica necesariamente una capacidad de acidificación intacta. En este sentido, Halperin y cols. han sugerido que la mejor manera de conocer el estado de la capacidad de acidificación es la determinación de la amoniuria<sup>15</sup>.

Como ya se ha mencionado más arriba, desde el trabajo escrito por Buckalew y cols. en 1974<sup>8</sup>, se ha aceptado que la hipercalciuria puede inducir un defecto progresivo de la capacidad de acidificación, hasta llegar a producir una acidosis tubular renal<sup>9</sup>. Nosotros, no hemos podido confirmar este dato, puesto que en los pacientes con normocalciuria los resultados obtenidos fueron similares a los de aquellos con hipercalciuria, observándose además que entre éstos, alrededor del 70 % tuvieron una excreción total de hidrogeniones por encima del límite inferior de la normalidad obteni-

**Tabla IV.** Valores de la excreción total de hidrogeniones en la prueba con estímulo de furosemida, en ambos grupos de pacientes con litiasis, distribuidos según distintos parámetros

	(+)	(-)
Antecedentes de obstrucción	60,57 ± 17,41 (n = 9)	52,72 ± 25,56 (n = 26)
Hipertensión arterial	42,16 ± 18,48 (n = 8)	58,47 ± 24,12 (a) (n = 27)
Cálculos en parénquima	54,89 ± 22,17 (n = 20)	54,55 ± 26,49 (n = 15)
Tiempo de evolución	0-7 años 49,15 ± 21,54 (n = 19)	> 7 años 56,76 ± 19,10 (n = 14)
Número de cálculos emitidos	1-2 cálculos 52,25 ± 25,00 (n = 24)	> 2 cálculos 58,37 ± 20,96 (n = 10)

(a): p < 0,05.

do en los controles, de tal modo que no siempre existe defecto de acidificación en la hipercalciuria.

Nuestros resultados estarían en concordancia con la hipótesis sugerida por Gambaro y cols., los cuales, en un estudio realizado sobre transporte de oxalato en eritrocitos de pacientes litiasicos, indicaron que el defecto de acidificación observado en algunos de ellos podría ser una anomalía tubular congénita<sup>16</sup>. El transporte de oxalato en los hematíes comparte la proteína «banda-3» con las células tubulares renales, por lo que se ha sugerido que el mismo defecto existente en los hematíes podría estar presente a nivel renal, donde el transportador de aniones tiene un papel predominante en la acidificación de la orina<sup>17,18</sup>. Pues bien, esos autores observaron una menor  $p\text{CO}_2$  urinaria tras infusión de bicarbonato sódico, sólo en los pacientes con una alta tasa de transporte de oxalato en los eritrocitos.

Quizá, otros factores puedan contribuir a reducir la capacidad de secreción tubular renal de hidrogeniones. Es probable que uno de ellos sea la hipertensión arterial, aunque nuestros resultados significativos obtenidos con estímulo de furosemida no se confirmaron en la prueba del cloruro amónico. Aunque no conocemos trabajos que relacionen esos dos parámetros, se ha comunicado que la hipertensión arterial puede producir disfunción tubular renal, ya que se ha descrito que la isquemia renal favorecida por la hipertensión puede aumentar la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa<sup>19,20</sup>.

Por otra parte, la menor formación de acidez titulable no puede atribuirse a una disminución de fosfato urinario, como está descrito<sup>21</sup>, puesto que la fosfatúria era superior en ambos grupos con respecto a los valores de los controles. Esta mayor pérdida de fosfato en la litiasis ha sido comprobada previamente<sup>22</sup>.

Este defecto de acidificación parcial explica que, aunque en ausencia de acidosis metabólica, los pacientes de ambos grupos tuvieran valores significativamente menores de bicarbonatemia.

Otra conclusión indirecta de nuestro trabajo, es que el estímulo secretorio favorecido por la furosemida, tanto en controles como en enfermos, es inferior al que induce el cloruro amónico, por lo que en la práctica diaria deben emplearse valores de referencia diferentes en función del estímulo empleado.

En fin, hemos hallado en la litiasis renal, una disminución en la formación de acidez titulable y de amonio, comprobado con dos estímulos diferentes, en presencia de una capacidad intacta de descender el pH urinario. Estos hallazgos no pueden atribuirse a la hipercalciuria, de tal modo que otros factores, congénitos o adquiridos, podrían estar implicados.

## Bibliografía

- Butler AM, Wilson JL y Farber S: Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr* 8:489-499, 1936.
- Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifenstein EC Jr y Roos A: Osteomalacia and late rickets. *Medicine (Baltimore)* 25:399-479, 1946.
- Wrong O y Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* 28:259-313, 1959.
- Buckalew VM Jr, McCurdy DK, Ludwig GD, Chaykin LB y El-kinton JR: Incomplete Renal Acidosis. Physiologic Studies in three patients with a defect in lowering urine pH. *Am J Med* 45:32-42, 1968.
- Cochran M, Peacock M, Smith DA y Nordin BEC: Renal tubular acidosis of pyelonephritis with renal stone disease. *Brit Med J* 2:721-729, 1968.
- Tannen RL, Falls WF Jr y Brackett NC Jr: Incomplete renal tubular acidosis: some clinical and physiological features. *Nephron* 15:111-123, 1975.
- Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S y Wikström B: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 25:96-101, 1980.
- Buckalew VM Jr, Purvis ML, Schulman MG, Herndon CN y Rudman D: Hereditary renal tubular acidosis. Report of a 64 member kindred with variable expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine (Baltimore)* 53:229-254, 1974.
- Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman CH y Altmiller DH: Hypercalciuria familiar absorptive and tubular renal acidosis. *Am J Med* 67:154-160, 1979.
- Wrong O: Urinary hydrogen ion excretion. *J Clin Pathol* 18:520-526, 1965.
- Nutahara K, Higashihara E, Ishii y Nijima T: Renal hypercalciuria and acidification defect in kidney stone patients. *J Urol* 141:818-818, 1989.
- Torres A, Balaguer C, Suria S, Concepción MT, Valido P, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Zaera A, Alarcó B y González-Posada JM: Hipocitaturia en la nefrolitiasis cálcica: su incidencia en las formas hipercalciúricas y normocalciúricas. *Nefrología* 10:154-159, 1990.
- Bakman U, Danielson BG y Sohtell M: Urine acidification capacity in renal stone formers. *Scand J Urol Nephrol (Suppl 35):49-61, 1976.*
- Halperin ML, Goldstein MB, Stinebaugh BJ y Richardson RMA: Acidosis tubular renal. En Mazwell MR, Kleeman CR y Narins RG (eds): *Trastornos clínicos hidroelectrolíticos* (ed. esp.) (4ª ed.). Panamericana, 591-603, Buenos Aires, 1991.
- Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, Magner PO, Kamel K y Ethier J: Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 50:1-4, 1988.
- Gambaro G, Marchini F, Belicqua B, Borsatti A y Baggio: Erythrocyte anomaly in oxalate self-exchange and urinary acidification in idiopathic calcium-oxalate stone formers. En Walker VR, Sutton RAL, Cameron ECB, Pack CYC y Robertson WG (eds.): *Urolithiasis*. Plenum Press, 451-452, New York, 1989.
- Baggio B, Gambaro G, Marchini F, Cicerello E y Borsatti A: Raised transmembrane oxalate flux in red blood cells in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Lancet* 2:12-13, 1984.
- Baggio B, Gambaro G, Marchini F, Cicerello E, Tenconi R, Clementi M y Borstatti A: An inheritable anomaly of red-cell oxalate transport in «primary» calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. *N Engl J Med* 314:599-604, 1986.
- Mansell MA, Jones NF, Ziroyannis PN y Marson WS: N-acetyl-β-D-glucosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet* 2:803-805, 1978.
- García M, Méndez X, Botey A, Pons JM y Revert L: Detección precoz de la isquemia renal en la hipertensión arterial mediante la N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG) en orina. *Med Clin* 77:200-204, 1981.
- Arruda JAL, Julka NK, Rubinstein H, Sabatini S y Kurtzman NA: Distal acidification defect induced by phosphate deprivation. *Metabolism* 29, 826-836, 1980.
- Jaeger P, Portmann L, Ginalski JM, Jacquet AF, Temler E y Burchhardt P: Tubulopathy in nephrolithiasis: Consequence rather than cause. *Kidney Int* 29:563-571, 1986.