

## CITRATO Y LITIASIS RENAL

ELISA E. DEL VALLE, FRANCISCO R. SPIVACOW, ARMANDO L. NEGRI

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El citrato es un potente inhibidor de la cristalización de sales de calcio. La hipocitraturia es una alteración bioquímica frecuente en la formación de cálculos de calcio en adultos y especialmente en niños. El pH ácido (sistémico, tubular e intracelular) es el principal determinante de la excreción de citrato en la orina. Si bien la mayoría de los pacientes con litiasis renal presentan hipocitraturia idiopática, hay un número de causas para esta anomalía que incluyen acidosis tubular renal distal, hipokalemia, dietas ricas en proteínas de origen animal y/o dietas bajas en álcalis y ciertas drogas, como la acetazolamida, topiramato, IECA y tiazidas. Las modificaciones dietéticas que benefician a estos pacientes incluyen: alta ingesta de líquidos y frutas, especialmente cítricos, restricción de sodio y proteínas, con consumo normal de calcio. El tratamiento con citrato de potasio es efectivo en pacientes con hipocitraturia primaria o secundaria y en aquellos desordenes en la acidificación, que provocan un pH urinario persistentemente ácido. Los efectos adversos son bajos y están referidos al tracto gastrointestinal. Si bien hay diferentes preparaciones de citrato (citrato de potasio, citrato de sodio, citrato de potasio-magnesio) en nuestro país solo está disponible el citrato de potasio en polvo que es muy útil para corregir la hipocitraturia y el pH urinario bajo, y reducir marcadamente la recurrencia de la litiasis renal.

**Palabras clave:** citrato, litiasis renal

**Abstract** *Citrate and renal stones.* Citrate is a powerful inhibitor of the crystallization of calcium salts. Hypocitraturia is a biochemical common alteration in calcium stone formation in adults and especially in children. The acid pH (systemic, tubular and intracellular) is the main determinant of citrate excretion in the urine. While the etiology of hypocitraturia is idiopathic in most patients with kidney stones, there are a number of causes for this abnormality including distal renal tubular acidosis, hypokalemia, diets rich in animal protein and / or diets low in alkali and certain drugs, such as acetazolamide, topiramate, ACE inhibitors and thiazides. Dietary modifications that benefit these patients include high intake of fluids and fruits, especially citrus, sodium and protein restriction, with normal calcium intake. Treatment with potassium citrate is effective in patients with primary or secondary hypocitraturia and acidification disorders, which cause unduly acidic urine pH persistently. Adverse effects are low and are referred to the gastrointestinal tract. While there are various preparations of citrate (potassium citrate, sodium citrate, potassium citrate, magnesium) in our country is available only potassium citrate powder that is useful to correct both the hypocitraturia and the low urinary pH and reduce markedly the recurrence of kidney stones.

**Key words:** citrate, renal stones

En los últimos años el citrato ha recibido gran interés en el estudio de la litiasis renal, principalmente por su potente acción inhibidora de la cristalización de las sales de calcio. En la actualidad es el inhibidor no orgánico mejor estudiado, por lo que consideramos oportuno hacer una revisión de los trabajos de investigación del citrato en la génesis y prevención de la litiasis renal, agregando nuestra experiencia en adultos y niños con nefrolitiasis. La hipocitraturia fue diagnosticada por primera vez en dos pacientes en 1934<sup>1</sup>, y fue Howard<sup>2</sup>, en 1954, quien primero utilizó el citrato de potasio como agente alcalinizante para el tratamiento de cálculos no cálcicos.

### Propiedades del citrato

El ácido cítrico es un ácido tricarbóxico con pK de 2.9, 4.3 y 5.6; por lo tanto a pH fisiológico más del 90% se encuentra como anión trivalente. La concentración plasmática del citrato es baja  $-0.14 \text{ mmol/l}$  ( $2.4 \text{ mg/dl}$ ), varía entre  $0.05$  y  $0.3 \text{ mM}$  y circula en gran parte complejoado al sodio (Na), calcio (Ca) y magnesio (Mg) y muy poco unido a grandes moléculas, por lo que más del 90% del citrato plasmático filtra libremente por riñón<sup>4</sup>. El citrato plasmático es endógeno, siendo sus fuentes principales el hueso y el metabolismo intermedio hepático y muscular. Sus niveles plasmáticos parecen ser bastante independientes de la dieta, porque una vez que se absorbe el citrato proveniente de los alimentos es rápidamente metabolizado a nivel hepático. Sin embargo, si se aporta una carga de citrato oral, por ejemplo una sal de citrato, aumentan transito-

Recibido: 26-IX-2012

Aceptado: 21-III-2013

**Dirección postal:** Dra. Elisa E. del Valle, Instituto de Investigaciones Metabólicas.

Libertad 836, 1° piso, 1012, Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 5031-9703

e-mail: spiva@idim.com.ar

riamente sus niveles plasmáticos<sup>5</sup>. A nivel intracelular es un componente central del ciclo de Krebs, es decir, que es dador de energía. El citrato se utiliza principalmente en dos órganos, hígado y riñón<sup>5</sup>. A nivel urinario es un potente inhibidor de la cristalización de sales de oxalato de calcio (OxCa) y fosfato de calcio (PCa); por lo tanto, la hipocitraturia es un factor de riesgo para la formación de cálculos cálcicos<sup>6</sup>.

### Actividad inhibitoria del citrato

El citrato, principalmente la especie citrato divalente, compleja en orina al  $\text{Ca}^{++}$  y forma una sal soluble, el citrato de calcio; por otro lado, al disminuir el  $\text{Ca}^{++}$  logra disminuir la saturación urinaria con respecto al OxCa y PCa<sup>7, 8</sup>. Inhibe en forma directa la cristalización de OxCa y PCa<sup>9</sup>. Se ha demostrado además, que inhibe la precipitación espontánea de OxCa<sup>10</sup> y la nucleación de OxCa inducida por el urato monosódico<sup>11</sup>.

Es un potente inhibidor de la agregación de cristales preformados de OxCa<sup>12</sup>, especialmente la especie trivalente. Se une a la superficie de los cristales y forma un complejo OxCa- citrato impidiendo la agregación de cristales. La importancia de esta acción reside en que la agregación de cristales juega un rol crítico en el proceso de formación de un cálculo. Por lo tanto, un mecanismo protector de la formación de cálculos renales es tener una adecuada capacidad para inhibir la agregación de cristales. Existen evidencias de que el citrato modula en gran parte esta capacidad para inhibir la agregación de cristales, especialmente los trabajos de Kok y col<sup>13, 14</sup>, quienes observaron que la diferencia en la orina entre sujetos normales y los formadores de cálculos de OxCa; es la capacidad disminuida de los litiasicos para inhibir la agregación de cristales, lo que se correlaciona con un contenido menor de citrato en la orina. A su vez, el déficit en la inhibición se relacionó con la recurrencia. Por último, el citrato es un efectivo inhibidor del crecimiento de cristales de PCa, pero presenta un efecto moderado sobre el crecimiento de cristales de OxCa<sup>7</sup>.

### Fisiología renal del citrato

El 90% del citrato filtra libremente por riñón, el 65-90% se reabsorbe a nivel del túbulo contorneado proximal y el resto se excreta en orina<sup>4, 15</sup> (Fig. 1). Los mecanismos de reabsorción en la membrana apical han sido estudiados en vesículas del reborde en cepillo en conejos<sup>16</sup>. La reabsorción del citrato en la membrana apical es activa en ~ 80%, sodio dependiente y electrogénica, altamente pH dependiente y específica para los intermediarios del ciclo de Krebs, incluyendo al citrato. Es un transporte acoplado al sodio, con 3 iones de Na por cada molécula de citrato divalente ( $\text{citrato}^{2-}$ ). El transporte de la especie

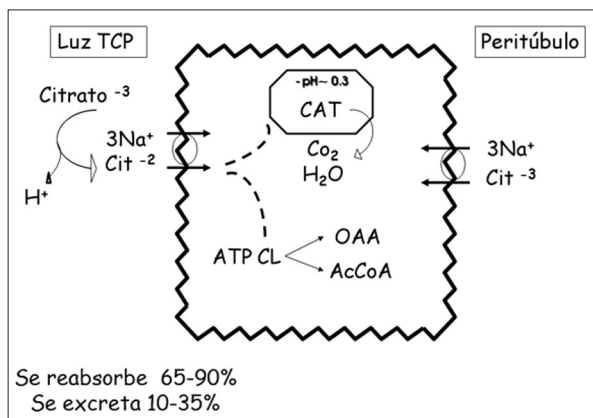


Fig. 1.— Manejo renal del citrato.

Adaptado de Simpson DP<sup>4</sup>

Adaptado de Melnick JZ, et al.<sup>17</sup>

menos abundante ( $\text{citrato}^{2-}$ ) es la principal razón de la fuerte dependencia del pH. El pK del citrato es de 5.6, por lo que la mayoría del citrato en el túbulo renal se encuentra como  $\text{citrato}^{-3}$  a ese pH y es por lo tanto un inhibidor competitivo del transporte de  $\text{citrato}^{2-}$ . El pH sistémico, tubular e intracelular es el factor que más afecta la excreción de citrato, la acidosis disminuye su excreción mientras que la alcalosis la aumenta. Pequeños descensos del pH tubular (7.4 a 7.2) aumentan significativamente su reabsorción tubular. El citrato ingresa a la célula del túbulo proximal no solamente por la membrana apical sino también por remoción a nivel del peritúbulo y representa aproximadamente un 25% del citrato reabsorbido<sup>4</sup>.

### Metabolismo renal del citrato

El citrato intracelular es transportado a la mitocondria por un transportador de ácidos tricarbóxicos y metabolizado a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , aportando el 10% de la energía requerida por el riñón<sup>4</sup>. Sin embargo, desde los estudios de Melnick<sup>17</sup> se conoce que el citrato citoplasmático también va a ser catalizado por la ATP citrato liasa a oxalo-acetato y acetil Coenzima A.

Dado que los niveles plasmáticos y la carga filtrada se mantienen relativamente constantes, las modificaciones en la excreción de citrato van a depender de alteraciones en la reabsorción de citrato a nivel del túbulo proximal. Los cambios en la homeostasis ácido-base son los principales determinantes en la excreción de citrato, porque afectan tanto su transporte luminal como su metabolización intracelular<sup>18</sup>. En acidosis metabólica se estimula la reabsorción de citrato por disminución del pH luminal, al aumentar la concentración del  $\text{citrato}^{2-}$ , la especie iónica que se transporta. Por otro lado, la acidosis intracelular aumentará la metabolización intra-mitocondrial del  $\text{citrato}^{4}$  y su metabolización citosólica por aumento de la actividad

de la ATP citrato-liasa, estimulada por la acidosis<sup>17</sup>. Como consecuencia, disminuye la concentración intracelular de citrato y aumenta el gradiente célula-luz y la reabsorción tubular, provocando así una disminución en la excreción de citrato. En la alcalosis sucede lo contrario, disminuye su transporte luminal y su metabolización intracelular, generando un aumento en la excreción de citrato.

#### *Causas de hipocitraturia en pacientes nefrolitiásicos*

Si bien en la mayoría de los pacientes litíasicos con hipocitraturia la etiología es idiopática, existen causas secundarias a acidosis metabólica que favorecen su presencia:

- Acidosis tubular distal completa, con hipocitraturia grave (< 100 mg/día). En la forma incompleta, la más frecuente en pacientes litíasicos, el defecto en la acidificación tubular se pone de manifiesto con la prueba de Cl NH<sub>4</sub>. La hipocitraturia es menos marcada en la variante incompleta.

- Síndromes diarreicos crónicos de diferentes etiologías, como enfermedad de Crohn, resección o bypass ileal, colitis ulcerosa o post-gastrectomía donde, además de la acidosis metabólica por pérdida de álcali por vía intestinal, suele presentarse malabsorción de citrato y magnesio e hipopotasemia, que favorecen el desarrollo de hipocitraturia.

- Hipopotasemia, que produce tanto acidosis intracelular como aumento en la actividad de la ATP citrato-liasa<sup>17</sup>. Por otro lado, la depleción crónica de potasio aumenta el transporte de citrato a nivel de las vesículas del ribete en cepillo de la membrana apical in vitro, posiblemente por un aumento en el número de transportadores de citrato<sup>19</sup>.

- La dieta puede afectar la excreción de citrato en la medida que aumente la producción neta de ácido provocando una leve acidosis metabólica.

Por lo tanto, dietas ricas en proteínas de origen animal, por la carga ácida que representan, aumentan la PNA. A su vez, dietas pobres en alimentos fuente de álcalis, como los vegetales y frutas disminuirán la absorción gastrointestinal de álcalis, pudiendo aumentar la PNA. Diversos autores<sup>20, 21</sup> encontraron una correlación entre la absorción neta de álcalis y la excreción de citrato. En pacientes con hipocitraturia idiopática se observa que, a menor absorción gastrointestinal (AbGI) de álcalis, menor es la excreción de citrato, sugiriendo que ésta depende, al menos en parte, de la AbGI de álcalis. La excesiva ingesta de sodio también disminuye la excreción de citrato; si bien el mecanismo no está bien aclarado, se atribuye a la bicarbonaturia resultante de la expansión del líquido extracelular provocada por el exceso de sodio, que provoca leve acidosis metabólica<sup>22</sup>.

- El hiperaldosteronismo primario por la hipopotasemia crónica y expansión de volumen sodio dependiente<sup>23</sup>.

- La infección urinaria provocada por la degradación del citrato por enzimas bacterianas. El citrato puede servir como sustrato para el desarrollo bacteriano.

- El ejercicio físico intenso y el ayuno prolongado disminuyen la excreción de citrato al aumentar su transporte a nivel del túbulo proximal y por acidosis sistémica.

#### *Drogas que pueden producir hipocitraturia*

Las tiazidas, por la acidosis intracelular secundaria a hipopotasemia. Es importante recordar esta situación en el seguimiento de pacientes con hipercalcemia idiopática. La acetazolamida -inhibidor de la anhidrasa carbónica-, provoca acidosis intracelular inhibiendo la reabsorción de citrato. El topiramato, droga antiépiléptica, inhibe la anhidrasa carbónica, ambas drogas se asocian a hipocitraturia<sup>24, 25</sup>. Los inhibidores de la ECA disminuyen la excreción de citrato en ratas y humanos<sup>26</sup>, y los mecanismos propuestos son:

- a) descenso del pH intracelular por disminución del intercambio Na/H a nivel del túbulo proximal; b) aumento de la actividad de la ATP citrato-liasa.

Finalmente, otras causas probables de hipocitraturia idiopática<sup>27</sup> podrían estar relacionadas a defectos en el manejo renal, como los debidos a:

- Alteración en el gen del cotransporte Na/Cit a nivel apical;
- Alteración en la regulación intracelular del Citrato (¿y actividad ATP citrato-liasa?)

#### *Prevalencia de hipocitraturia en pacientes con nefrolitiasis*

Se considera hipocitraturia a una excreción diaria de citrato inferior a 350 mg en ambos sexos. Su prevalencia varía según las diferentes series, probablemente relacionado a factores genéticos y medioambientales, y oscila entre 17 y 60% dependiendo de cómo se la defina<sup>6</sup>. En nuestro país, en una serie propia de 2612 pacientes adultos con litiasis renal, definiendo a la hipocitraturia como < 350 mg/d, hemos observado una prevalencia del 23%, presentándose en el 4.4% como única alteración y en el 18.6% asociada a otras alteraciones<sup>28</sup>. En EE.UU. su prevalencia varía entre el 20 y 60%<sup>29</sup> y en un estudio multicéntrico en Brasil fue de 62%, siendo la causa más frecuente de litiasis renal, superior a la hipercalcemia<sup>30</sup>. La hipocitraturia se puede presentar como única alteración o asociada a otras anomalías bioquímicas como hipercalcemia, hipomagnesuria y pH urinario persistentemente ácido. Dentro de la población pediátrica con litiasis renal, la hipocitraturia es una de las alteraciones más prevalentes junto con la hipercalcemia e hiperoxaluria. En 90 niños con litiasis renal encontramos hipocitraturia en el 37.8% (18.8% como única alteración y en el 19% en forma asociada)<sup>31</sup>.

#### *Tratamiento*

El paciente litíastico con hipocitraturia, al igual que todo paciente litíastico, se beneficiará con las implementacio-

nes dietéticas, como adecuado aporte de líquido para asegurar una diuresis de 2 litros /día, evitar excesos tanto en la ingesta de proteínas de origen animal como de sodio, ya que ambos disminuyen la citraturia. Por el contrario, el consumo de frutas y vegetales aumentan la excreción de citrato<sup>32, 33</sup>. El aporte de sales de citrato es beneficioso al aumentar el citrato urinario por la carga alcalina que provoca, corrigiendo así la hipocitraturia. El citrato es un anión orgánico y su metabolismo por el hígado consume protones y genera bicarbonato, si bien un 20% del citrato ingerido se elimina como tal por riñón. Se prefiere la sal de potasio para evitar el aporte de sodio, que presenta un efecto favorecedor de la litogénesis<sup>34</sup>; otra ventaja del citrato de potasio es que puede corregir o prevenir la hipokalemia. Al aumentar el pH urinario se utiliza en el tratamiento de pacientes que forman cálculos por la presencia de un pH urinario persistentemente ácido o por cistina. Esta sal fue aprobada por la FDA en Estados Unidos en 1985 para el tratamiento de una amplia variedad de desórdenes que causan formación de cálculos. En la Argentina el citrato de potasio está disponible desde junio de 1992. El objetivo buscado en el caso de hipocitraturia, es conseguir excreciones de citrato superior a 350 mg/24 h, y en los pacientes con pH urinario persistentemente ácido mantener el pH urinario entre 6-6.2. El tratamiento con citrato de potasio es efectivo en pacientes con cálculos renales vinculados a hipocitraturia primaria o secundaria (diarrea crónica, acidosis reno-tubular o hipokalemia asociada al uso de diuréticos tiazídicos) y en aquellos con diátesis gotosa, donde el pH urinario persistentemente ácido predispone al desarrollo de cálculos de ácido úrico<sup>35</sup> (Tabla 1). La dosis recomendada es 30-100 mEq/día, dependiendo del nivel de citraturia a corregir. Dosis superiores a 30 mEq/día deben ser repartidas en 2 a 3 tomas diarias.

El tratamiento con citrato de potasio logra un aumento en la excreción de citrato de 200 a 250 mg/día (97-115% de aumento), restaurando así sus niveles a la normalidad<sup>36,37</sup>. Se observa también un incremento en el pH urinario y en los niveles de potasio sérico y urinario. En estudios prospectivos, aleatorios y con placebo se observó disminución en la recurrencia del 92% en el grupo tratado<sup>6</sup> y el porcentaje de remisión fue del 72%-87 % a los tres años, comparado con 20%-36% en el grupo que recibió placebo<sup>38, 39</sup>. De un total de 215 pacientes seguidos por nosotros, un subgrupo de 30 pacientes con litiasis recurrente e hipocitraturia, tres presentaban acidosis reno-tubular y cinco riñón en esponja; al cabo de 67.2 meses de seguimiento observamos una caída de la recurrencia del 87%, con una dosis de citrato de potasio entre 30 y 60 mEq/d (Fig.2). Por otro lado, Tekin y col.<sup>40</sup> en 64 niños con hipocitraturia y litiasis cálcica (40 varones y 24 mujeres, de 1 a 15 años), al aumentar la citraturia por encima de 320 mg/1.73 m<sup>2</sup> (límite de corte), consiguieron al cabo de 7.2 años de seguimiento, reducir

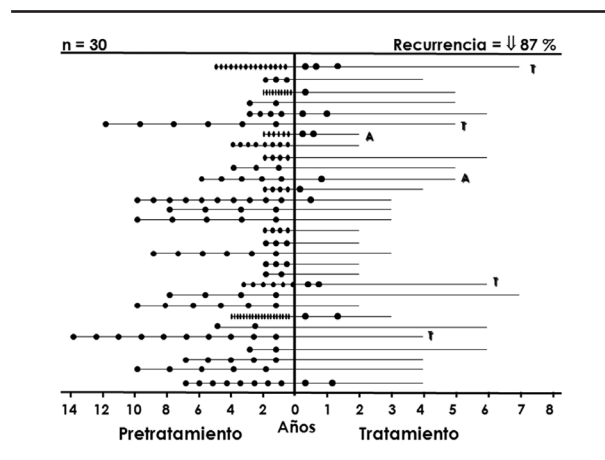
la recurrencia de 0.32 paciente/año a 0.07 paciente/año (78%) al final del estudio, con normalización en todos los niños de la hipocitraturia, con una dosis de citrato de potasio de 1mEq/kg/día.

Los jugos cítricos (naranja, limón, lima) aumentan la excreción de citrato. La comparación de jugo de naranja (1.2 l/d) con 60 mEq/d de citrato de potasio mostró que la excreción de citrato fue similar; sin embargo, el jugo de naranja no disminuyó la saturación urinaria de oxalato de calcio mientras que sí se logró con citrato de potasio. La explicación probablemente es que el jugo de naranja tiene vitamina C que se metaboliza a oxalato<sup>41</sup>. A su vez, tanto el tratamiento con limonada (2 l/d) como con 40 mEq/d de citrato de potasio mostró un incremento significativo en la excreción de citrato, pero los pacientes que recibieron citrato de potasio presentaron un aumento significativo en la excreción de citrato, en comparación con la limonada, que no se asoció a modificación del pH urinario<sup>42</sup>. En otros estudios no se observó un resultado positivo con la limonada<sup>43</sup>. Sin embargo, Aras y col.<sup>44</sup> dividieron 30 pacientes con hipocitraturia, seguidos durante 3 meses,

- HIPOCITRATURIA IDIOPÁTICA
- HIPOCITRATURIA SECUNDARIA
  - Acidosis tubular distal
  - Síndromes diarreicos crónicos con litiasis
- LITIASIS ÚRICA
- CISTINURIA
- ASOCIADO A:
  - TIAZIDAS      ⇨      Cuando no logran
  - ALLOPURINOL           controlar la alteración

Fig 2.- Recurrencia con el uso de citrato de potasio

TABLA 1.- Indicaciones del citrato de potasio



en tres grupos iguales: con jugo puro de limón (85 cc/d) equivalentes a 60 mEq de citrato de potasio, con citrato de potasio (60 mEq/d) y sin suplementos. Los tres grupos siguieron una dieta similar. Al final de la evaluación hubo un aumento de 2.5 veces del nivel basal en el grupo con jugo de limón contra 3.5 veces en el grupo con citrato de potasio y un leve aumento de 0.5 veces en el grupo con dieta solamente. Esto sugiere que el aporte de jugo de limón diluido en 1 litro de agua, podría ser una alternativa al uso de citrato de potasio en aquellos pacientes que no lo toleran. Pak y col.<sup>45</sup> evaluaron cambios bioquímicos y fisicoquímicos entre dos sales de citrato, una de potasio + magnesio y otra citrato de potasio, en 5 voluntarios normales entre 24 y 42 años de edad y 5 pacientes con litiasis cálcica de 56 a 71 años de edad (2 con diátesis gotosa, 1 con hiperuricosuria, 1 con hipercalciuria idiopática y 1 con hipocitraturia) y un grupo de individuos normales, con placebo. Luego de 21 días de tratamiento observaron aumento mayor del citrato urinario, pH urinario y magnesio en aquellos que recibieron citrato de potasio + magnesio que en los que recibieron sólo citrato de potasio, siendo ambos diferentes en forma significativa con el grupo placebo. Además, el producto de actividad para el oxalato de calcio y el ácido úrico no disociado fue también significativamente menor en los que recibieron sales de citrato + magnesio. La conclusión de este trabajo es que el citrato de potasio-magnesio sería superior al citrato de potasio sólo como inhibidor de la cristalización de ácido úrico y oxalato de calcio en dosis equivalentes de potasio y podría tener mayor utilidad en déficits asociados de citrato y magnesio. Dos estudios prospectivos aleatorios valoraron el efecto beneficioso del tratamiento con citrato sobre los fragmentos residuales luego del tratamiento con litotricia por ondas de choque. En ambos se encontró que el grupo no tratado presentó significativamente un mayor porcentaje de pacientes con aumento en el tamaño de los residuos de cálculos a un año del tratamiento con litotricia (menos del 5% de los que recibieron el tratamiento con citrato presentaron crecimiento de los residuos vs 62.5% de los que no lo recibieron) valorados con radiografías y ecografías. Por otro lado, también ambos estudios mostraron significativamente que una proporción mayor de pacientes en el grupo tratado se mantuvo libre de nuevos cálculos durante 1 año de seguimiento (44%-86% en los tratados vs 12.5%-40% en los controles)<sup>46, 47</sup>.

#### *Efectos adversos del citrato de potasio*

Los efectos adversos del citrato de potasio se observan principalmente en el tracto gastrointestinal. Predominan la distensión abdominal, diarrea, náuseas y dolor abdominal. En 215 pacientes<sup>37</sup> tratados con citrato de potasio observamos en 5 (2.3%) distensión abdominal y náuseas, 2 (0.9%) diarrea y 6 (2.8%) refirieron un sabor desagradable. Sin embargo, en ninguno hubo

necesidad de suspender la medicación. También puede producirse hiperkalemia cuando se administra en forma combinada con diuréticos ahorradores de potasio o en casos de enfermedad renal crónica. El citrato de potasio está disponible en 3 formulaciones: tabletas, solución y polvo (cristales para disolución), en nuestro país la única forma de presentación es en polvo de 30 mEq por sobre. Al administrar citrato de potasio el pH urinario puede aumentar; si es mayor de 7 existen riesgos de cristalización de fosfato de calcio, y en esta situación es conveniente disminuir la dosis.

#### *Contraindicaciones del citrato de potasio*

- Deterioro de la función renal. El citrato de potasio no debe indicarse con creatinina plasmática superior a 2.5 mg/dl, principalmente debido a la posibilidad de hiperpotasemia.
- Úlcera gastroduodenal por la irritación que puede provocar sobre la mucosa gástrica.
- Hiperpotasemia.
- Infección urinaria: el citrato es degradado por enzimas bacterianas que no permiten lograr el objetivo terapéutico. Además, el citrato puede servir como sustrato para el desarrollo bacteriano.
- Drogas ahorradoras de K, como amiloride, IECA.

En conclusión: la hipocitraturia es una causa frecuente de litiasis renal recurrente, tanto en adultos como en niños. Un aporte adecuado de líquidos y una moderada reducción de proteínas animales y sodio ayudan a reducir los riesgos de la hipocitraturia. Las sales de citrato de potasio en dosis adecuadas y evitando sus contraindicaciones son el tratamiento de elección y producen una reducción de la recurrencia superior al 80%. Un estudio bioquímico específico, constatando la existencia de hipocitraturia o de pH urinario persistentemente ácido, ayudará a una indicación precisa del uso de esta sal.

#### **Bibliografía**

1. Boothby WM, Adams, M. The occurrence of citric acid in urine and body fluids. *Am J Physiol* 1934; 107: 47.
2. Howard JE. Clinical and laboratory research concerning mechanisms of formation and control of calculus disease of the kidney. *J Urol* 1954; 72: 99.
3. Menon M, Resnick, MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Campbell's Urology, 8th Ed., (Walsh, PC, Retik, AB, Vaughan, ED, Wein, AJ, ed.). Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2002; p 3242-305.
4. Simpson D P. Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244: F223-F34.
5. Hamm L. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38: 728-35.
6. Pak CYC. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13: 257-66.



7. Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. *Invest Urol* 1975;13: 36-9.
8. Pak CYC, Nicar MJ, Northcutt C. The definition of the mechanism of hypercalciuria is necessary for the treatment of recurrent stone formers. *Contrib Nephrol* 1982; 33: 136-51.
9. Hallson PC, Rose GA, Sulaimann S. Raising urinary citrate lowers calcium oxalate and calcium phosphate crystal formation in whole urine. *Urol Int* 1983; 38: 179-81.
10. Nicar MJ, Hill K, Pak CYC. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate, in vitro. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 215-20.
11. Pak CYC, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium-oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 863-8.
12. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1986; 10: 1056-8.
13. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37: 51-6.
14. Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen LJ, Bijvoet OLM. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney Int* 1988; 34: 346-50.
15. Brennan TS, Klahr S, Hamm LL. Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol* 1986; 251: F683-9.
16. Wright EM. Transport of carboxylic acids by renal membrane vesicles. *Ann Rev Physiol* 1985; 47:127-41.
17. Melnick JZ, Srere PA, Elshourbagy NA, Moe OW, Preisig PA, Alpern RJ. Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 2381-7.
18. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38:728-35.
19. Levi M, McDonald L, Preisig P, Alpern RJ. Chronic potassium depletion stimulates rat renal brush-border membrane Na-citrate cotransporter. *Am J Physiol* 1991; 261: F767-F73.
20. Sakhaee K, Williams RH, Oh MS, Padalino P, Adams-Huet B, Whitson P. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 789-94.
21. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 642-9.
22. Benazzi E, Colussi G, Rombola G. Escrezione urinaria de citrato e consumo alimentari di NaCl nella nefrolitiasi calcica recidivante, in Di Paolo N, Sasdelli M, Sodi A (eds): Litiasi Renale. Milano, Italy: Wichtig Editore, 1985; p 71-75.
23. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: e7-e12.
24. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 555-63.
25. Kuo RL, Moran ME, Kim DH, Abrahams HM, White MD, Lingeman JE. Topiramate induced nephrolithiasis. *J Endourol* 2002; 16: 229-31.
26. Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, Pak CY, Sakhaee K, Alpern RJ. Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. *Kidney Int* 1998; 54:1670-4.
27. Okamoto N, Aruga S, Matsumoto S, Takahashi S, Matsuhita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC.1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol* 2007; 14: 334-49.
28. EE del Valle, FR Spivacow, JR Zanchetta. Alteraciones Metabólicas en 2612 pacientes con Litiasis Renal. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 417-22.
29. Pak CYC. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 371-7.
30. Heilberg IP, Teixeira S, Novoa C, Barros E, Ferreira Filho S, Melo MEA et al. The Brazilian Multicentric Study of Nephrolithiasis. Urolithiasis 1996. Edited by CYC. Pak, M. Resnick, G. Dallas, Texas: Preminger, Millet the printer, 1996; p 498-500.
31. Spivacow FR, Negri L, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1129-33.
32. Kok DJ, Iestra J, Doorenbos C J, Papapoulos S. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 861-7.
33. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66: 2402-10.
34. William K Johnson III, Roger K Low. Diet and Urolithiasis. Chapter 15. In: Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. Edited by Marshall L. Stoller, Maxwell V. Meng. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2007, p 285-98.
35. Pak CYC. Medical stone management: 35 years of advances. *J Urol* 2008; 180: 813-9.
36. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 1985; 134: 11-9.
37. Spivacow FR, Negri AL, Polonsky A, Del Valle EE. Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. *Urology* 2010; 76: 1346-9.
38. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Pak CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761-4.
39. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069-73.
40. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakaloglu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitraturia in children with calcium urolithiasis. *J Urol* 2002; 168, 2572-4.
41. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149:1405-8.
42. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE, et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol*. 2007; 177:1358-62.
43. Koff SG, Paquette EL, Cullen J, Gancarczyk KK, Tucciarone PR, Schenkman NS. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology* 2007; 69: 1013-6.
44. Aras B, Kalfazade N, Tufcu V, et al. Can lemon juice be an alternative to potassium citrate in the treatment of urinary calcium stones in patients with hypocitraturia? A prospective randomized study. *Urol Res* 2008; 36: 313-7.
45. Pak CYC, Koenig K, Khan R, Haynes S, Padalino P. Physicochemical action of potassium-magnesium citrate in nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 281-5.
46. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, et al. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal Stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1994; 151: 5-9.
47. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: A randomized controlled trial. *J Endourol* 2002; 16: 149-52.