



Archivos Españoles de Urología

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

Francés, Francesc; Corella, Dolores; Carrasco, Paula; Sáiz, Carmen; Guillén, Marisa  
MODULACION DE LA EXPRESION FENOTIPICA DEL PACIENTE CON CISTINURIA: INFLUENCIA  
DE LA INTERVENCION TERAPEUTICA Y DE LA DIETA  
Archivos Españoles de Urología, vol. 60, núm. 2, 2007, pp. 109-118  
Editorial Iniestares S.A.  
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181013932002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## **MODULACION DE LA EXPRESION FENOTIPICA DEL PACIENTE CON CISTINURIA: INFLUENCIA DE LA INTERVENCION TERAPEUTICA Y DE LA DIETA.**

Francesc Francés, Dolores Corella, Paula Carrasco, Carmen Sáiz y Marisa Guillén.

Unidad de Epidemiología Genética y Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España.

**Resumen.-** OBJETIVO: El fenotipo final del paciente con cistinuria depende, por una parte, de la ausencia o defecto molecular más o menos grave en el transporte de cistina y aminoácidos dibásicos; y por otra parte también de factores ambientales. El objetivo del presente estudio es conocer el efecto de la modulación de diversos factores ambientales (pH urinario, ingesta de líquido, tratamiento farmacológico y en especial la dieta) sobre el fenotipo final del paciente con cistinuria.

MÉTODOS: Se estudiaron 45 sujetos diagnosticados como pacientes con cistinuria (25 hombres y 20 mujeres), 42 individuos pertenecientes al árbol genealógico

de estos pacientes con cistinuria (15 hombres y 27 mujeres) y 90 controles. Se obtuvieron datos antropométricos, clínicos (antecedentes personales y familiares de infecciones urinarias, cólicos, expulsión de cálculos y problemas renales), bioquímicos (análisis microscópico de orina y cuantificación de aminoácidos en orina) y estilo de vida (dieta y tratamiento recibido). El estudio estadístico incluyó, además de pruebas de comparación de frecuencias y de medias, regresión logística y análisis multivariante.

RESULTADOS: De los 45 pacientes con cistinuria, sólo el 20% presentaban cristales de cistina en orina; el resto de manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, se encontraron con la misma prevalencia que en el grupo de familiares y el grupo control. El 50% de los pacientes no estaban siguiendo ninguna pauta terapéutica, y de estos, solo en el 50% era efectivo. En pacientes con cistinuria, la presencia de cristales de cistina se asoció a una dieta rica en carnes y baja en productos lácteos ( $p < 0,05$ ). El consumo de carnes también tendía a asociarse a mayor riesgo de presentar infecciones urinarias, mientras que la expulsión de piedras mostró una tendencia negativa con una dieta rica en fitatos. El consumo elevado de naranjas y mandarinas fue la variable de la dieta que más se asoció con las concentraciones de aminoácidos en orina, fundamentalmente con menores niveles de lisina y arginina ( $p < 0,05$ ).

CONCLUSIONES Diversos componentes de la dieta, además del tratamiento estándar, modulan las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad.

**Palabras clave:** Litiasis renal. Cistina. Lisina. Arginina. Ornitina. Dieta. Manifestaciones fenotípicas de la cistinuria.

Correspondencia

Francesc Francés Bozal  
Unidad de Epidemiología Genética y  
Molecular. Dpto Med. Preventiva  
Facultad de Medicina  
Avda. Blasco Ibáñez  
15.46010 Valencia. (España)  
francesc.frances@uv.es  
Trabajo recibido: 4 de julio 2006

**Summary.-** OBJECTIVES: The final phenotype of patients with cystinuria depends on the absence or molecular defect, more or less acute, of the transport of cystine and dibasic aminoacids, and, also on environmental factors. The objective of this work is to study the effect of the modulation of some environmental factors (urinary pH, intake of liquids, pharmacological treatment and, specially, diet) on the final phenotype of the patient with cystinuria.

METHODS: We study 45 patients with cystinuria (25 men and 20 women), 42 relatives (15 men and 27 women) and 90 unrelated controls. Anthropometric, clinical (personal and familiar history of urinary infections, colics and calculi expulsion), biochemical (microscopy analysis of urine and urinary aminoacids quantification) and life style (diet and medical treatment) variables were obtained. Statistical analysis was performed using tests to compare means and frequencies and, also, logistic regression and multivariate analysis.

RESULTS: Of the 45 patients with cystinuria, only 20% showed cystine crystals in urine, the rest of the phenotypical manifestations of cystinuria were found with the same prevalence as in relatives and in the control group. 50% of the patients did not undergo any therapeutic intervention; of these, only 50% were effective. In patients with cystinuria, the presence of cystine crystals was associated with a diet rich in meats and poor in milk products ( $p < 0.05$ ). Meat consumption also tend to associate with a higher risk of urinary infections, meanwhile the stone expulsion showed a negative tendency with a diet rich in phytate. The elevated consumption of oranges and mandarins was the variable of the diet which was more associated with urinary aminoacids concentrations, specially with lower levels of lysine and arginine ( $p < 0.05$ ).

CONCLUSIONS: Some components of the diet, in addition to standard treatment, modulate the phenotypical manifestations of cystinuria.

**Keywords:** Renal lithiasis. Cystine. Lysine. Arginine. Ornithine. Diet. Phenotypical manifestations of cystinuria.

## INTRODUCCIÓN

La cistinuria es un error congénito del metabolismo que se caracteriza por una hiperexcreción urinaria de cistina, lisina, arginina y ornitina, debido a una alteración en el transporte de estos aminoácidos en las células epiteliales del túbulo renal y del tracto gastrointestinal (1).

La presentación clínica de la cistinuria es consecuencia de la baja solubilidad de la cistina cuya precipitación se ve favorecida a pH ácido, ori-

ginando la formación de cálculos en el tracto urinario. Esta posible obstrucción del tracto urinario puede ocasionar infecciones urinarias recurrentes, cólicos, con y sin expulsión de piedras, e incluso pérdida total o parcial de la función renal. Se ha estimado que el porcentaje de pacientes con cistinuria que manifestará clínicamente la enfermedad varía entre el 3 y el 59%; aproximadamente un 30% de los pacientes sufrirá infecciones recurrentes debido a la obstrucción del tracto urinario y un 10% tendrá complicaciones debidas a hipertensión (2,3). Aunque los cálculos de cistina representan sólo el 1-2% de los cálculos urinarios en adultos y el 8-10% en niños (4,5,6) su difícil tratamiento y prevención hacen de la cistinuria una de las nefrolitiasis más esquivas (7).

El fenotipo final del paciente con cistinuria depende, por una parte, de la ausencia o defecto molecular más o menos grave en el transporte de cistina y aminoácidos dibásicos; y por otra parte también de factores ambientales (dieta, ingesta de líquidos, tratamiento farmacológico...) (8). Actualmente, el manejo terapéutico del paciente con cistinuria está encaminado a modificar diversos factores ambientales (4). Para ello se utilizan tres métodos:

- 1- Disminuir la concentración y/o aumentar la solubilidad de cistina en la orina.
- 2- Reducir la producción y/o excreción de orina.
- 3- Convertir la cistina en un complejo más soluble mediante agentes quelantes.

El factor litogénico más importante en pacientes con cistinuria es la alta concentración de cistina en orina debido a que la cistina es poco soluble en soluciones acuosas a pH urinarios normales. La probabilidad de formar cálculos de cistina es mayor en aquellos pacientes con valores altos de excreciones urinarias de cistina, sin embargo no existe una buena correlación entre la excreción urinaria de cistina y el porcentaje de formación de cálculos (9). Por ello, el tratamiento preventivo que se ha utilizado hasta ahora está basado en el aumento de la solubilidad de la cistina mediante la modulación del pH urinario y la hiperdiuresis. La solubilidad de la cistina se incrementa con valores de pH superiores a 7,5. Se ha intentado aprovechar como terapéutica esta posible modulación de la solubilidad de la cistina, utilizando agentes alcalinizantes como el bicarbonato y el citrato (10). Sin embargo, y dado que el máximo pH urinario que se puede alcanzar es 8, esta terapéutica alcalinizante está limitada (11).

La aproximación menos conocida es la basada en la modificación de la dieta; bien reduciendo

la producción de cistina, disminuyendo la ingesta de metionina (12) o bien disminuyendo su excreción, mediante una ingesta baja de sodio (13). Por ello, el objetivo del presente estudio es conocer el efecto de los distintos componentes de la dieta junto con el incremento de la cantidad de líquido ingerido y el tratamiento farmacológico como moduladores de la expresión fenotípica (presencia de cristales de cistina en orina, infección urinarias, expulsión de cálculos, concentración de aminoácidos en orina...) del paciente con cistinuria.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Pacientes*

Los pacientes con cistinuria, a partir de los cuales se inició el estudio, cumplían alguno de los criterios citados con anterioridad (14). Brevemente, los individuos eran incluidos en este estudio si:

1) Habían presentado positividad del test de Brand durante el primer año de vida en niños detectados a través de un programa de cribado neonatal de aminoácidos en orina realizado en la Unidad de Metabolopatías del Hospital Infantil La Fe durante los años 1983-1986 y/o

2) Habían formado y/o expulsado cálculos de cistina, cuya composición había sido determinada tras un análisis químico.

La confirmación final del diagnóstico se realizó mediante la cuantificación en orina de cistina, lisina, arginina y ornitina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y su comparación con los valores de referencia en nuestra población. Se consideró como paciente con cistinuria a aquella persona cuyas concentraciones de al menos uno de los cuatro aminoácidos cuantificados (micromol/mmol creatinina) y la suma total de ellos fuesen superiores a los valores de referencia. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio.

### *Obtención de datos antropométricos, clínicos, bioquímicos y estilo de vida*

Tras contactar personalmente con cada persona diagnosticada de cistinuria y explicarle el motivo del estudio y sus implicaciones, se solicitó la colaboración de familiares de primer y segundo grado. Se recogió una muestra de orina de primera hora de la mañana, se midió el pH urinario y se realizó el test del cianuro-nitroprusiato de Brand (15) de cada participante. También se realizó el análisis microscó-

pico del sedimento, la cuantificación de aminoácidos mediante HPLC (16,17) y la determinación de creatinina (18). Aquellos familiares cuya excreción de aminoácidos superara los valores de referencia (14) fueron clasificados también como pacientes con cistinuria. Los individuos con valores de aminoaciduria dentro del rango de normalidad fueron clasificados como familiares sin cistinuria. Se reclutó también un grupo de controles sanos no relacionados con las familias con cistinuria, este grupo control se seleccionó a partir de un registro de población de la misma área geográfica y estaba formado por sujetos sanos apareados por sexo y edad ( $\pm 3$  años) con los casos. Se seleccionaron dos controles ( $n=90$ ) por cada caso ( $n=45$ ).

Durante la visita, se les realizó un cuestionario que incluía preguntas acerca de: edad, sexo, peso, talla, estado civil, número de hijos, ocupación laboral, nivel de estudios, ingresos familiares, origen familiar y lugar de residencia, antecedentes personales y familiares de infecciones urinarias, cólicos, expulsión de cálculos y problemas renales. Asimismo se formularon preguntas específicas sobre el tratamiento recibido y la cantidad de líquido ingerido. Si el paciente estaba en tratamiento se evaluaba la estimación personal de su beneficio y su dificultad a la hora de seguirlo.

Para valorar la dieta se empleó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. Se elaboró una lista de alimentos consumidos habitualmente por la población de nuestra área. En una prueba piloto, se administró el cuestionario a un grupo de individuos de diferentes niveles de estudios y profesiones, en el que se incluía una pregunta acerca de si había algún alimento consumido normalmente y que no se encontrara en el cuestionario, concluyendo, finalmente que la lista inicial recogía bien la mayoría de alimentos consumidos de manera habitual. Posteriormente se estableció la cantidad media a partir de las raciones habituales que indicó este grupo de individuos.

Constituida la lista de alimentos y su ración, en ella el encuestado debía especificar solamente la frecuencia, predeterminada, la preparación culinaria más frecuente y tipo de aceite utilizado. Antes de rellenar el cuestionario debían responder a una pregunta acerca de si seguían alguna dieta (en caso afirmativo debían especificar el tipo de dieta) en ese momento. Para el estudio de asociación entre el fenotipo final del paciente con cistinuria y los diversos componentes de la dieta, los alimentos de características similares se agruparon en nuevas variables resumen, así, se crearon las variables: frutas (kiwi o fresas, naranja o mandarinas, plátano y manzana o

pera); carnes (pollo, hamburguesas y carne de ternera, cordero y otros tipos); embutidos (longaniza, morcilla, jamón y embutido seco); cereales (pan, pasta arroz y cereales de desayuno), lácteos (leche, queso y yogurt) y alimentos ricos en fitatos (frutos secos y legumbres). La frecuencia de consumo de alimentos se dicotomizó (alto consumo y bajo consumo) utilizando como valor de corte la frecuencia media del consumo de cada alimento en el grupo control. La cantidad de líquido ingerida al día (agua, zumos...) también se valoró considerando tres categorías: menos de 1 litro diario, entre 1-3 litros diarios y más de 3 litros diarios.

De la historia clínica de algunos pacientes, se recogieron datos relativos a la detección de la enfermedad, su evolución, analíticas y tratamiento que fueron contrastados con los remitidos por el paciente

durante la encuesta. En un último apartado del cuestionario, se obtuvo información sobre familiares de primer y segundo grado, y se reconstruyó el árbol familiar (genealogía).

### Análisis estadístico

Se creó una base de datos con y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS, versión 12.0. La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Ya que los concentraciones de cistina, lisina, arginina, ornitina y su suma no estaban normalmente distribuidos, se realizó una transformación a su raíz cuadrada para su normalización. Para la estimación de diferencias de las medias entre dos grupos independientes se utilizó el test de la t de Student, previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene.

TABLA I. RESULTADOS DEL TEST DE BRAND, FORMACIÓN DE CRISTALES DE CISTINA Y OTROS TIPOS DE CRISTALES EN ORINA, PRESENCIA DE INFECCIONES URINARIAS Y CÓLICOS, Y EXPULSIÓN DE PIEDRAS EN PACIENTES CON CISTINURIA, FAMILIARES Y CONTROLES.

	CISTINÚRICOS		FAMILIARES		CONTROLES	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Test de Brand						
Positivo	37	(84,1%) <sup>a</sup>	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Positivo débil	7	(15,9%) <sup>a</sup>	8	(20,0%)	0	(0,0%)
Negativo	0	(0,0%) <sup>a</sup>	32	(80,0%)	81	(81%)
Cristales de cistina en orina	9	(20,9%) <sup>a</sup>	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Otros cristales en orina:						
Uratos	9	(20%)	2	(5,0%)	4	(5,0%)
Fosfatos	6	(13,3%)	1	(2,5%)	2	(2,5%)
Oxalato cálcico	3	(6,67%)	4	(10,0%)	4	(5,0%)
Infecciones urinarias recurrentes	12	(27,3%) <sup>b</sup>	8	(20%)	10	(12,3%)
Cólicos	15	(34,9%) <sup>b</sup>	10	(25%)	16	(19,8%)
Expulsión de piedras	12	(27,9%) <sup>b</sup>	6	(15%)	8	(9,9%)

a: Indica diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) respecto de los grupos de familiares y controles

b: Indica diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) respecto al grupo control.

Cuando el número de casos fue bajo, se aplicó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para la comparación de las medias de dos grupos independientes. En la comparación de medias de más de dos grupos, se utilizó el análisis de la varianza paramétrico, salvo cuando el número de casos en cada grupo, hacía imprescindible recurrir al test no paramétrico. La comparación de las distribuciones de las frecuencias se realizó con el test de la  $\chi^2$  de Pearson. Cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a cinco, se utilizó el test de Fischer o el test de Montecarlo en tablas  $n \times n$ , siendo  $n > 2$ . La estimación de los riesgos (OR) y del intervalo de confianza (IC) al 95%, asociados al fenotipo final del paciente con cistinuria, se realizó mediante regresión logística. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple con y sin términos de interacción para analizar los posibles predictores de los niveles de aminoácidos en orina en pacientes con cistinuria.

## RESULTADOS

La muestra estudiada incluía 45 individuos diagnosticados como pacientes con cistinuria (25 hombres y 20 mujeres), 42 individuos pertenecientes al árbol genealógico de estos pacientes con cistinuria (15 hombres y 27 mujeres) y 90 controles. Los pacientes con cistinuria formaban parte de 19 familias no relacionadas. El 33,33% de los pacientes con cis-

tinuria eran niños (edad < 16 años). La Tabla I muestra las principales manifestaciones fenotípicas de los pacientes con cistinuria, familiares y controles.

De los 45 pacientes con cistinuria 21 (46,7%) estaban siendo tratados; 9 pacientes (42,86%) con hidratación oral junto con bicarbonato sódico; otros 9 pacientes (42,86%) con hidratación oral junto con citrato potásico y los 3 restantes sólo con hidratación oral (14,28%). Ninguno de los participantes estudiados recibía tratamiento dietético específico para las manifestaciones de la cistinuria.

La Tabla II muestra el tipo de tratamiento recibido por los pacientes con cistinuria, cumplimiento del mismo, existencia de otro tratamiento farmacológico crónico conjunto no relacionado con cistinuria, y los valores de pH urinario. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,010$ ) en la media del pH urinario entre el grupo de pacientes con cistinuria no tratado, y los que recibían hidratación oral más bicarbonato, así como entre los no tratados y los que recibían hidratación oral más citrato.

La Tabla III muestra el valor del pH urinario en los pacientes con cistinuria y familiares según la manifestación fenotípica de la enfermedad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) en la media del pH urinario de los sujetos con infecciones urinarias o expulsión de piedras en-

TABLA II. TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON CISTINURIA, CUMPLIMIENTO DE MISMO, PH URINARIO Y EXISTENCIA DE OTRO TRATAMIENTO. FARMACOLÓGICO CRÓNICO CONJUNTO NO RELACIONADO CON CISTINURIA.

	n	%	Edad < 16 años	Cumplimiento	pH (D.T)	Rango pH	Otro tto.
ningún tratamiento	24	53,3	5		5,77 (0,40)	(5,04-6,67)	6
hidratación oral	3	6,66	1	2	5,63 (0,43)	(5,24-6,09)	1
hidratación oral + bicarbonato sódico	9	20	0	2	6,52 (0,71)	(5,53-7,52)	1
hidratación oral + citrato potásico	9	20	9	5	6,37 (0,59)	(5,40-7,36)	0

DT: Desviación Típica

Rango: valor mínimo-valor máximo de pH urinario encontrado en la muestra.

tre los grupos de pacientes con cistinuria y familiares. El pH urinario medio del grupo de controles fue de 5,5 (0,5) y con un rango de 4,7-7,3. Al realizar la comparación de medias de pH urinario se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre el grupo con cistinuria y el grupo control.

En cuanto al consumo de alimentos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en las medias de frecuencia semanal de consumo de ninguno de los alimentos por separado ni en los seis grupos de alimentos (frutas, carnes, embutidos, cereales, lácteos y fitatos) entre pacientes con cistinuria, familiares y grupo control. A continuación se realizó un análisis de asociación entre la dieta y diversas manifestaciones fenotípicas del paciente con cistinuria (presencia de cristales de cistina, infecciones urinarias y expulsión de piedras). Los alimentos que se asociaron significativamente a la presencia de cristales de cistina fueron: carnes (OR= 10,39; IC 95%: 1,08-99,67;  $p=0,043$ ) y lácteos (OR= 0,07; IC 95%: 0,01-0,81;  $p=0,033$ ). La direccionalidad del efecto del consumo de carnes y lácteos no se modificó al estratificar por edad la muestra de pacientes con cistinuria. Además, se encontró una asociación al borde de la significación estadística entre un mayor consumo de carne e infección urinaria (OR=12,42;

IC 95%: 0,92-168,08;  $p=0,058$ ). Por último, sólo se encontró una asociación protectora al borde de la significación estadística ( $p=0,091$ ) entre la expulsión de cálculos y los alimentos ricos en fitatos (OR=0,01; IC95%: 0,01-1,45).

Al estudiar la asociación entre el consumo de alimentos y las concentraciones de aminoácidos en orina como variable continua en los pacientes con cistinuria y tras ajustar por sexo y edad, se obtuvo una asociación negativa entre los niveles de arginina en orina y el consumo naranjas o mandarinas (coeficiente  $B=-7,59$ ;  $ET=3,471$ ;  $p=0,036$ ) ( $R^2=0,099$ ). Asimismo, el consumo de una pieza de naranja o mandarina más de una vez al día (coeficiente  $B=9,09$ ;  $ET=3,59$ ;  $p=0,016$ ) y el pH urinario (coeficiente  $B=8,28$ ;  $ET=2,94$ ;  $p=0,008$ ) explicaban el 18,8% de la variabilidad de los niveles de lisina en los pacientes con cistinuria excreción de lisina en orina. Por último, el consumo de una pieza de naranja o mandarina más de una vez al día. (coeficiente  $B=-11,30$ ;  $ET=5,22$ ;  $p=0,038$ ) y el pH urinario (coeficiente  $B=9,94$ ;  $ET=4,28$ ;  $p=0,027$ ) explicaban el 26,1% de la variabilidad de excreción de la suma de cistina y aminoácidos dibásicos en orina de pacientes con cistinuria. Tras realizar el mismo tipo de análisis de regresión lineal multivariante para analizar el efecto de distintos alimentos de la dieta en los niveles de

TABLA III. VALORES DE PH URINARIOS EN PACIENTES CON CISTINURIA Y FAMILIARES SEGÚN LAS MANIFESTACIONES FENOTÍPICAS MOSTRADAS.

	CISTINÚRICOS			FAMILIARES		
	n	ph (D.T)	Rango	n	ph (D.T)	Rango
<b>Todo el grupo</b>	45	6,03 (0,60)	(5,04-7,52)	42	5,56 (1,00)	(5,10-7,25)
<b>Cristales de cistina</b>	9	6,02 (0,61)	(5,53-7,52)	0	— —	—
<b>Infecciones urinarias</b>	12	6,07 (0,62)	(5,46-7,30)	8	5,54 (0,22)	(5,10-5,84)
<b>Cólicos</b>	15	6,26 (0,62)	(5,53-7,52)	10	5,85 (0,58)	(5,10-7,25)
<b>Expulsión de piedras</b>	12	6,31 * (0,68)	(5,53-7,52)	6	5,66 (0,26)	(5,44-6,16)

DT: Desviación Típica

Rango: valor mínimo-valor máximo de pH urinario encontrado en la muestra

\*: Indica diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) respecto del grupo de familiares.

arginina, ornitina, lisina o su suma no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). Por último destacar que la única variable que se asoció a la excreción de cistina en orina en pacientes con cistinuria fue el tipo de tratamiento ( $p=0,007$ ), siendo los pacientes que recibían agentes alcalinizantes más hidratación oral los que menores niveles de cistina en orina presentaban.

## DISCUSIÓN

Este estudio se ha realizado con el objeto de conocer la influencia del tratamiento terapéutico y de la dieta del paciente con cistinuria sobre diversas manifestaciones fenotípicas de la enfermedad (cristales de cistina en orina, infecciones urinarias, expulsión de cálculos y niveles urinarios de cistina y aminoácidos dibásicos).

La muestra estaba constituida por 45 pacientes con cistinuria, 42 familiares y 90 controles. Las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad son muy variadas en cuanto a presentación y frecuencia e incluyen: cristales de cistina en orina formación de cálculos en el tracto urinario, así como infecciones urinarias recurrentes, cólicos, e incluso pérdida total o parcial de la función renal (19). El diagnóstico de cistinuria, y dado que rutinariamente no se mide la concentración de cistina en orina, se basa en sospecha clínica ante una presentación de cálculos a edad temprana, historia familiar y/o la presentación de los típicos cristales hexagonales de cistina en orina (20). Sin embargo en nuestra muestra de pacientes con cistinuria solo el 21% de los individuos presentaban cristales de cistina en orina, signo patognomónico de la enfermedad. Esto es debido, en parte, a que los cristales de cistina se forman a pH ácidos y desaparecen en orinas alcalinas, particularmente cuando estas se mantienen a temperatura ambiente.

El resto de manifestaciones fenotípicas, infecciones urinarias, cólicos y expulsión de piedras, se presentan con frecuencias que no difieren de las encontradas en familiares; aunque sí de las encontradas en el grupo control. Otra de las pruebas utilizadas para el despistaje de cistinuria es el test de Brand (5), prueba cualitativa que permite identificar fácil y rápidamente la presencia de aminoácidos azufrados en orina. El límite de detección de esta prueba es de 300 micromol cisteína por gramo de creatinina. La presencia de homocisteína o acetona en orina también es detectada originando falsos negativos. En nuestro estudio obtuvimos un 20% de falsos positivos entre los familiares de pacientes con cistinuria al utilizar el test de Brand como técnica de

diagnóstico. Destacamos también la presencia de otros tipos de cristales en las orinas del paciente con cistinuria con la misma frecuencia que aparecen en el grupo de familiares y en el grupo control.

Con respecto al manejo terapéutico del paciente con cistinuria, destacamos que más de la mitad de los pacientes (53,3%) no estaban siguiendo un tratamiento. Esto es debido principalmente a dos hechos:

- 1) bien porque conocieron su diagnóstico de paciente con cistinuria durante este estudio –no habían presentado ni cólicos ni expulsión de piedras- o
- 2) porque se trataba de niños los cuales son muy reacios a seguir medidas terapéuticas como la constante hidratación o la utilización de agentes alcalinizantes.

Por otra parte, el pH de los pacientes con cistinuria tratados con agentes alcalinizantes debería alcanzar el valor de 6,5 e idealmente superar 7,5 (11); en nuestra muestra, el 40% de los pacientes con cistinuria siguen este tipo de tratamiento y la media de los valores de pH urinarios son superiores a la observada en el grupo que no lleva tratamiento o que sólo lleva hidratación. Sin embargo tan solo un paciente alcanzó el valor de 7,5 y sólo 9 (50%) superan el valor de 6,5. Además, los valores medios de pH urinarios encontrados en los pacientes con cistinuria no difieren de los encontrados en el grupo de familiares, que no llevan tratamiento pero que comparten manifestaciones fenotípicas de la enfermedad probablemente causadas por otro tipo de litiasis, excepto en el caso de los pacientes que expulsan piedras (pH= 6,31 en pacientes con cistinuria vs pH=5,66 en familiares). El seguimiento correcto de la pauta terapéutica en aquellos pacientes con cistinuria tras sufrir las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad más graves -expulsión de piedras- podría explicar este hecho.

Además del pH y de la hidratación oral abundante, uno de los factores ambientales que se ha tratado de modificar para prevenir las manifestaciones fenotípicas de la cistinuria es la dieta (9).

En nuestra estudio hemos encontrado una asociación positiva entre los pacientes con cistinuria que consumen carne con mayor frecuencia y la presencia de cristales de cistina en orina e infecciones urinarias. La carne es un alimento proteico de origen animal rico en metionina. Las proteínas, y sobre todo las de origen animal, aumentan la excreción de ácidos en la orina (21) y de esta manera facilitarían la formación de cristales de cistina. Por otra parte,



la metionina, aminoácido esencial, es el precursor de la cistina y Rodean y cols. (22) encontraron que reduciendo su ingesta, la excreción de cistina en orina disminuía en 500 micromol/día. Sin embargo, esta reducción no debe ser inferior a los requerimientos fisiológicos (1200-1400 mg/día) y tampoco se recomienda en niños (23). Así pues, la ingesta de alimentos proteicos de origen animal podría modular la excreción de cistina en orina. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado ninguna asociación entre estos alimentos proteicos de origen animal (carne, pescados, huevos, embutidos...) y la excreción de aminoácidos en orina. Los lácteos es un grupo de alimentos que ha sido asociado en la literatura al riesgo de nefrolitiasis. Las recomendaciones de ingesta de calcio para la prevención de litiasis han cambiado; tradicionalmente se restringía la ingesta de este mineral y actualmente se recomienda una ingesta moderada, sin restricción (24).

Así pues, los lácteos podrían tener un efecto protector sobre el riesgo de nefrolitiasis. Sin embargo, las opiniones son controvertidas y parece que los efectos de la ingesta de calcio sobre el riesgo de nefrolitiasis dependen del grado de restricción de oxalato, de la absorción intestinal y de la alteración de otros factores dietéticos (20). En nuestro estudio hemos encontrado que este grupo de alimentos se asocia negativamente a la presencia de cristales de cistina en orina pero, sin embargo, no tiene ningún papel como predictor de los niveles de excreción urinaria de aminoácidos ni tampoco se ha asociado con nefrolitiasis. El único grupo de alimentos que mostró una asociación con el riesgo de nefrolitiasis fue el grupo de alimentos ricos en fitatos. El fitato es un producto natural presente en alimentos ricos en fibra que constituye uno de los inhibidores de cristalización de sales cálcicas más efectivos (25). Existen estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto la relación existente entre el bajo consumo de fitatos y la litiasis renal (26). La asociación encontrada en nuestro estudio entre el consumo de fitatos y la expulsión de piedras es de signo negativo, lo que sugeriría que la formación de cálculos en pacientes con cistinuria podría estar relacionada también con un déficit de inhibidores de la cristalización. No obstante este hecho debe ser interpretado con cautela ya que por una parte, la significación encontrada es ligeramente superior a  $p=0,05$  y que por otra, no hemos tenido en cuenta el aporte de fitatos proveniente de los cereales integrales.

En este trabajo, al estudiar las variables predictoras de las concentraciones de cistina y aminoácidos dibásicos en orina, hemos encontrado que los

niveles de cistina en orina de los pacientes con cistinuria no son modulados por ninguno de los componentes de la dieta estudiados y que la variable que mejor predice la concentración de cistina en orina es el tratamiento recibido. La utilización de agentes alcalinizantes en los pacientes con cistinuria disminuye los niveles de excreción de cistina (aprox. 1000 micromol cistina/gr creatinina) con respecto a los que no están bajo tratamiento o sólo con hidratación oral. Se recomienda la utilización de citrato de potasio como agente alcalinizante frente al bicarbonato de sodio ya que este primero no aumenta la excreción de sodio (10). En nuestro estudio el 50% de los pacientes con cistinuria que llevaban una pauta terapéutica con agentes alcalinizantes eran tratados con citrato. A diferencia de la cistina, hemos observado que los niveles de arginina y lisina sí que son modulados por un componente de la dieta, la naranja o mandarina. Aquellos pacientes con cistinuria que consumen una o más veces al día una pieza de naranja o mandarina tienen unas concentraciones inferiores de arginina y lisina en orina. La naranja y mandarina son frutas de alto contenido en vitamina C.

A principios de 1980 Asper y cols. (27) propusieron un tratamiento médico de la cistinuria con altas dosis de vitamina C basado en la capacidad de reducción del ácido ascórbico que provocaría la ruptura del enlace S-S de la cistina originando dos moléculas de cisteína, compuesto más soluble, pero su uso es muy controvertido ya que la transformación de cistina en cisteína necesitaría un agente reductor mucho más potente (28). El papel de la vitamina C en la absorción de aminoácidos dibásicos (arginina, ornitina y lisina) en el paciente con cistinuria está menos estudiado, ya que hasta ahora el tratamiento de la cistinuria se centra especialmente en la cistina, responsable de la manifestación más grave, la nefrolitiasis. En otras nefrolitiasis, el uso de vitamina C es muy controvertido. Por una parte, Soucie y cols. (29) encontraron que los adultos que ingerían altas dosis de vitamina C ( $> 1500$  mg/dl) tenían un menor riesgo de tener antecedentes de litiasis renal. Sin embargo, en otros estudios que tienen en cuenta otros componentes de la dieta, la vitamina C no se asocia al riesgo de nefrolitiasis (30, 31). Los resultados de nuestro estudio sugieren que componentes de la dieta ricos en vitamina C podrían modular la excreción de aminoácidos dibásicos en la orina de pacientes con cistinuria.

Un seguimiento prospectivo de estos pacientes nos permitirá reafirmar esta hipótesis e investigar las posibles consecuencias de esta modulación sobre otras manifestaciones fenotípicas más graves.

## CONCLUSIONES

La concentración de cistina en orina en pacientes con cistinuria es modulada por el tratamiento terapéutico seguido. Así, los pacientes con cistinuria tratados con agentes alcalinizantes tienen niveles de cistina en orina inferiores a los que están en tratamiento o sólo llevan hidratación oral. Sin embargo, componentes de la dieta modulan las concentraciones de arginina y lisina en orina; los pacientes que consumen una o más de una pieza de naranja y/o mandarina al día tienen niveles urinarios de arginina y lisina inferiores a aquellos pacientes cuya dieta no lo incluya. En pacientes con cistinuria, la presencia de cristales de cistina se asocia a una dieta rica en carnes y baja en productos lácteos.

El mayor consumo de carnes también se asocia, en el límite de la significación estadística, a un mayor riesgo de presentar infecciones urinarias; mientras que, la expulsión de piedras se asocia negativamente a una dieta rica en fitatos, también en el límite de la significación estadística.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado por una ayuda a proyectos de investigación científica y desarrollo tecnológico de la Generalitat Valenciana (GV05/289).

Francesc Francés es becario "V Segles de la Universitat de València".

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

- \*1. SEGAL, S.; THEIR, S.O.; "CYSTINURIA." En: Scriver, C.R.; Sly, W.S.; Valle, D.; (editores).: "The molecular and metabolic basis of inherited disease", New York: McGraw-Hill, 3581, 1995
- \*2. ASSIMOS, D.G.; LESLIE, S.W.; NG, C. y cols.: "The impact of cystinuria in renal function". J. Urol., 168: 27, 2002.
3. MADORE, F.; STAMPFER, M.J.; RIMM, E.B. y cols.: "Nephrolithiasis and risk of hypertension". Am. J. Hypertens., 11: 46, 1998.
4. KNOLL, T.; ZOLLNER, A.; WENDT-NORDAHL, G. y cols: "Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up". Pediatr. Nephrol., 20:19, 2005.
5. ERBAGCI, A.; ERBAGCI, A.B.; YILMAZ, M. y cols.: "Pediatric urolithiasis-evaluation of risk factors in 95 children". Scand. J. Urol. Nephrol., 37: 129, 2003.
6. GOODYER, P.; SAADI, I.; ONG., P.: "Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis". Kidney Int., 54:56, 1998
7. WORCESTER, EM.; COE, FL.; EVAN, AP. Y cols.: "Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis". B.J.U.Int., 97:1285, 2006.
- \*8. FONT-LLITJOS, M.; JIMENEZ-VIDAL, M.; BISCEGLIA, L. y cols.: "New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype". J. Med. Genet., 42: 58, 2005.
- \*9. DOMINIQUE, J.; RIEU, P.; MÉJEAN, A y cols.: "Treatment of cystinuria". Pediatr. Nephrol., 13: 945, 1999.
10. FJELLSTED, E.; DENNEBERG, T.; JEPPSSON, J.O. y cols.: "A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria". Urol. Res., 29:303, 2001.
- \*11. REYNOLDS, T.M.: "ACP Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis". J. Clin. Pathol., 58:134, 2005.
12. RODMAN, JS.; BLACKBURN, P.; WILLIAMS, JJ. y cols.: "The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria". Clin. Nephrol., 22:273, 1984.
13. NORMAN, RW.; MANETTE, WA.: "Dietary restriction of sodium as a means of reducing urinary cystine". J. Urol., 43: 1193, 1990.
14. GUILLÉN, M.; CORELLA, D.; CABELLO, ML. y cols.: "Reference values of urinary excretion of cystine and dibasic amino acids: Classification of patients with cystinuria in the Valencian Community, Spain". Clin Biochem., 32: 25, 1999.
15. BRAND, E.; HARRIS, M.M.; BILOON, S.: "Cystinuria: Excretion of a cystinecomplex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine". J. Biol. Chem., 86: 315, 1930.
16. ARAKI, A.; SAKO, Y.: "Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Chrom. Biomed. Appl., 565: 441, 1991.
17. SCHRYNEMACKERSS-PITANCE, P.; SCHOS-BARBETTE, E.: "Determination of aromatic and neutral aminoacids by HPLC in blood specimens collected on filter paper". Clin. Chem. Acta, 166: 91, 1987.
18. JAFFÉ, M.: "Über den niederschlag welchen pikrinsäure in normalen harn erzeugt und über eine neue reaction des kreatinins". Z. Physiol. Chem., 10: 391, 1886.
19. GAMBARO, G.; FAVARO, S.; D'ANGELO, A.: "Risk for renal failure in nephrolithiasis". Am. J. Kidney Dis.; 37: 233, 2001.

- \*\*20. MOE, O.W.: "Kidney stones: pathophysiology and medical management". *Lancet*; 28:333, 2006.
- 21. ZERWEKH, J.E.; REED-GITOMER, B.Y.; PAK, C.Y. : "Pathogenesis of hypercalciuric nephrolithiasis". *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*; 31:869, 2003.
- 22. RODMAN, J.S.; BLACKBURN, P.; WILLIAMS, J.J. "The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria". *Clin. Nephrol.*; 22:273, 1984.
- \*23. SAKHAEE, K.; SUTTON, R.: "CYSTINURIA". En: Coe, F.L.; Favus, M.J.; Pak, C.Y. y cols (eds). "Kidney stones: medical and surgical management". Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
- 24. BORGHI, L.; SCHIANCHI, T.; MESCHI, T. y cols.: "Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria". *N. Engl. J. Med.*; 346:77, 2002.
- 25. GRASES, F.; KROUPA, M.; COSTA-BAUZÁ, A.: "Studies on calcium oxalate monohydrate crystallization. Influence of inhibitors". *Urol. Res.*, 22:39, 1994.
- 26. CURHAN, G.C.; WILLETT, W.C.; KNIGHT, E.L. y cols. "Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses Health Study II". *Arch. Intern. Med.*, 164: 885, 2004.
- 27. ASPER, R.; SCHMUCKI, O.: "Cystinurietherapie mit ascorbinsäure". *Urol. Int.*, 37:91, 1982.
- 28. RAGONE, R.: "Medical treatment of cystinuria with vitamin C". *Am. J. Kidney Dis.*, 35:1020, 2000.
- \*29. SOUCIE, J.; COATES, R.; MCCLELLAN, W. y cols.: "Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones". *Am. J. Epidemiol.*, 143:487, 1996.
- 30. CURHAN, G.; WILLETT, W.; RIMM, E.: "A prospective study of the intake of vitamin C and vitamin B6 and the risk of kidney stones". *J. Urol.* 155: 1847, 1996.
- 31. CURHAN, G.C.; WILLETT, W.C.; SPEIZER, F.E.: "Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10:840, 1999.