

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Aspectos Metabólicos de la Urolitiasis

Dr. José Lam Esquenazi*
y Dr. Eugenio Arteaga Urzúa**

La litiasis urinaria es una patología relativamente frecuente. Según estadísticas extranjeras entre el 2 y 4% de la población la sufriría en algún momento de su vida. Afecta principalmente a sujetos de sexo masculino, preferentemente durante la tercera década. La recurrencia es un hecho habitual, comunicándose cifras de 50 por ciento para mujeres y 80 a 100% para hombres en un plazo de 5 a 10 años; sin embargo, la historia natural de los pacientes con litiasis recurrente es muy variable.

I. PATOGENIA

Se han propuesto las siguientes teorías para explicar la patogenia de la litiasis urinaria:

1. Teoría de la matriz: postula como evento primario la presencia de compuestos de alto peso molecular (mucoproteínas) -de origen desconocido- que se encuentran presentes en todos los cálculos y que formarían la matriz alrededor de la cual se depositarían los cristaloides.
2. Teoría del inhibidor: la orina de los formadores de cálculos carecería de cantidades adecuadas de ciertos inhibidores que normalmente previenen la formación y crecimiento del cristal (pirofosfato, citrato, magnesio).
3. Teoría de cristaloides: adscribe el fenómeno a la supersaturación de los consti-

tuyentes de la orina. Esta última es la que posee mayor apoyo experimental; sin embargo, todas estas hipótesis no son excluyentes entre sí.

II. TIPOS DE CALCULOS (1)

1. Calcio	80%
2. Fosfato de amonio magnesiano	14%
3. Acido úrico	4%
4. Cistina	2%

1. **Cálculos de calcio:** los cálculos constituidos parcial o totalmente por oxalato de calcio son lejos los más frecuentes (80%). Una minoría de los cálculos cálcicos (5%) es de fosfato de calcio puro. Recuérdese que el oxalato de calcio se encuentra casi en estado de sobresaturación, incluso en orina normal, de ahí que variaciones discretas en determinados factores puedan precipitar la formación de cálculos.

Factores de riesgo de litiasis cálcica (2):

a. **Hiper calciuria:** definida, en condiciones de un aporte normal alto de calcio (aproximadamente 1 gr/día), como superior a 250 mg/24 horas en mujeres y 300 mg/24 horas en hombres ó 4 mg/kg en general. Sin embargo, en nuestra población se ha comunicado que el 95% de los sujetos, independiente del sexo, presenta calciurias inferiores a 220 mg/día (3). El aumento de la concentración de calcio urinario conduce a aumento del producto calcio-oxalato y favorece la formación de cálculos. El 40 a 60% de los pacientes con litiasis cálcica se acompaña de hiper calciuria. La mayoría de éstas corresponden a "hiper calciuria idiopática familiar". Entre ellas destaca la variedad ab sortiva (90%) que puede deberse a un

* Médico Becario de Endocrinología. Escuela de Medicina U. Católica.

** Depto. de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. P. Universidad Católica de Chile.

defecto intestinal primario (hipercalciuria absorptiva propiamente tal) o a un trastorno en la regulación de la $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D (hipercalciuria absorptiva mediada por vitamina D). Una pequeña fracción de las hipercalciurias idiopáticas obedece a una pérdida renal primaria (20/o).

Otra causa de hipercalciuria es el hiperparatiroidismo primario, el cual es el responsable del 60/o de las litiasis cálcicas.

b. Hiperuricosuria: en el 270/o de los sujetos con litiasis cálcica se ha comunicado hiperuricosuria (superior a 800 mg/24 horas en hombres y 750 mg/24 horas en mujeres), aislada o asociada a hipercalciuria. Los cristales de urato monosódico proveen un núcleo sobre el que se inicia la cristalización del oxalato de calcio en una orina sobresaturada.

c. Hiperoxaluria: aunque el oxalato de la dieta se absorbe escasamente, no sufre metabolización y es excretado en la orina. El impacto de modificaciones de la concentración urinaria de oxalato sobre la saturación del oxalato de calcio es mucho mayor que el de variaciones equivalentes de la calciuria.

La causa de hiperoxaluria más importante en clínica es la entérica. Cualquier condición en que exista mala absorción de grasas, facilita la unión del calcio de la dieta a ácidos grasos y de este modo, el oxalato queda libre para ser absorbido. Este sería el mecanismo de cerca de un 50/o de las litiasis cálcicas. El aporte exagerado de vitamina C (sobre 3 gr/día), que metaboliza a oxalato, también puede inducir hiperoxaluria.

La hiperoxaluria primaria es muy infrecuente y se manifiesta por litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal antes de

los 5 años de edad.

d. Acidosis tubular renal distal: sería la causa de aproximadamente el 40/o de las litiasis cálcicas. El defecto de acidificación de la orina favorece la formación de cálculos predominantemente de fosfato de calcio; este defecto se acompaña de hipercalciuria secundaria a la reabsorción ósea inducida por la acidosis sistémica y de disminución de la excreción de citrato (inhibidor de la nucleación y del crecimiento de cálculos cálcicos).

e. Volumen urinario reducido: como es obvio incrementará la concentración y saturación de los solutos de la orina.

f. Varios: factores anatómicos (riñón en esponja), medicamentos (vitaminas D y A), enfermedades granulomatosas (sarcoïdosis, etc.).

g. Sin embargo, en un 200/o de los casos de litiasis cálcica no se detecta ninguno de los factores de riesgo enumerados, e incluso la calciuria es inferior a 140 mg/24 horas. En este grupo, entre los posibles mecanismos, se ha invocado un déficit de inhibidores de cristalización en la orina (pirofosfato, citrato).

2. Cálculos de fosfato de amonio magnesiano (estruvita): constituyen aproximadamente el 140/o de las litiasis. Ocurren sólo en presencia de bacterias, generalmente *Proteus* (900/o), que producen la enzima ureasa, conduciendo a la combinación de una orina alcalina y concentraciones elevadas de amonio, carbonato e iones fosfato altamente insolubles. Con frecuencia hay infección mixta y no es raro que el recuento de colonias sea infe-

rior a 100.000/ml. Típicamente son cálculos coraliformes y afectan principalmente a mujeres.

3. Cálculos de ácido úrico: son los únicos cálculos radiolúcidos, y corresponden a aproximadamente el 40/o de las litiasis. La solubilidad del ácido úrico en orina es aproximadamente 100 mg/l a pH 5.0 y 1.500 mg/l a pH 7.0. Se desprende entonces que los factores de riesgo para litiasis úrica son: hiperuricosuria, orina ácida y deshidratación.

La población de riesgo incluye a aquellos pacientes con gota primaria o secundaria (20 y 40/o de incidencia respectivamente), pacientes con deshidratación crónica y orina ácida (por ejemplo diarreas crónicas) y pacientes que reciben drogas uricosúricas (probenecid).

4. Cálculos de cistina: corresponde a aproximadamente el 20/o de las litiasis. Enfermedad genética que afecta aproximadamente a 1/7.000 nacidos vivos. Puede manifestarse a cualquier edad, típicamente litiasis múltiples, incluso cálculos coraliformes en ausencia de infección, situaciones en que debe descartarse esta etiología.

Presenta característicos cristales hexagonales en muestras de orina acidificada, hallazgo que nunca es normal.

III. ENFOQUE CLINICO (Figura 1)

1. Historia y examen físico: es útil precisar antecedentes que orienten a un factor predisponente específico (gota, medicamentos, síndrome de mala absorción, historia familiar de litiasis, etc.); una historia de litiasis unilateral recurrente orientará a problemas anatómicos. Del examen físico también se puede obtener información va-

liosa (tofós, riñón palpable, etc.).

2. Análisis químico del cálculo: aunque, como se ha señalado, la gran mayoría de los cálculos son de oxalato de calcio o cálcicos mixtos, debiera efectuarse este análisis en todo sujeto con litiasis, pues de él puede desprenderse información respecto al mecanismo etiológico involucrado y por ende medidas terapéuticas específicas.

3. Examen radiológico: la pielografía intravenosa permitirá descartar anomalías anatómicas y precisar la ubicación del cálculo, así como el grado de obstrucción. En la radiografía inicial, sin medio de contraste, se podrá identificar frecuentemente aquellos cálculos radioopacos.

4. Investigación de trastornos metabólicos:

a) Calcemia, uricemia, calciuria de 24 horas, uricosuria de 24 horas, y eventualmente oxaluria de 24 horas. Se recomienda efectuar 2 determinaciones en días distintos de cada uno de estos parámetros, en condiciones de aporte de calcio normal alto (aproximadamente 1 gr/día, lo que se obtiene con una dieta normal más 1/2 litro de leche); también debe asegurarse aporte normal de proteínas y de sodio.

En presencia de hipercalcemia e hipercalcemia debe investigarse un hiperparatiroidismo primario (parato-hormona y AMP cíclico urinario).

En presencia de hipercalcemia con calcemias normales repetidas, se constituye el cuadro de las llamadas "hipercalcemias idiopáticas" cuyos sub-tipos se pueden diferenciar en base a la razón calcio/creatinina en orina emitida durante dos horas (8 a 10 AM) luego de 12 horas de ayuno; un valor inferior a 0.11 mg de calcio/mg de

creatinina es característico de las hipercalciurias absortivas (4), en las que se normaliza la calciuria al suspender aporte de calcio (5); un valor superior se observa en aquellas hipercalciurias absortivas mediadas por 1,25 (OH)₂ vitamina D y en las por pérdida renal primaria de calcio. En ambas circunstancias ocurre remoción de calcio del esqueleto.

b. pH de orina: debiera medirse en todo sujeto con litiasis cálcica especialmente si se identifican cálculos de fosfato de calcio puro, para descartar una acidosis tubular renal distal. En algunos casos es necesario recurrir a la prueba de acidificación con cloruro de amonio. Un pH inferior a 5.3 indica -con esta prueba- una adecuada capacidad para acidificar la orina. También el pH urinario corrobora la sospecha de litiasis úrica (pH ácido) y de estruvita (pH alcalino).

c. Test de nitroprusiato para cistina: frente a sospecha de cistinuria se debe efectuar este análisis cualitativo (al agregar NaCN, y posteriormente nitroprusiato de sodio, a orina previamente alcalinizada, en presencia de cistina se obtiene color rojo púrpura estable), y eventualmente la medición cuantitativa de la excreción urinaria de cistina (6).

5. Cultivo de orina: la infección urinaria puede ser consecuencia de una litiasis, o bien la causa de ella, especialmente de cálculos de fosfato de amonio magnésiano.

IV. TRATAMIENTO

1. General: en todo tipo de litiasis será beneficioso inducir aumento del volumen

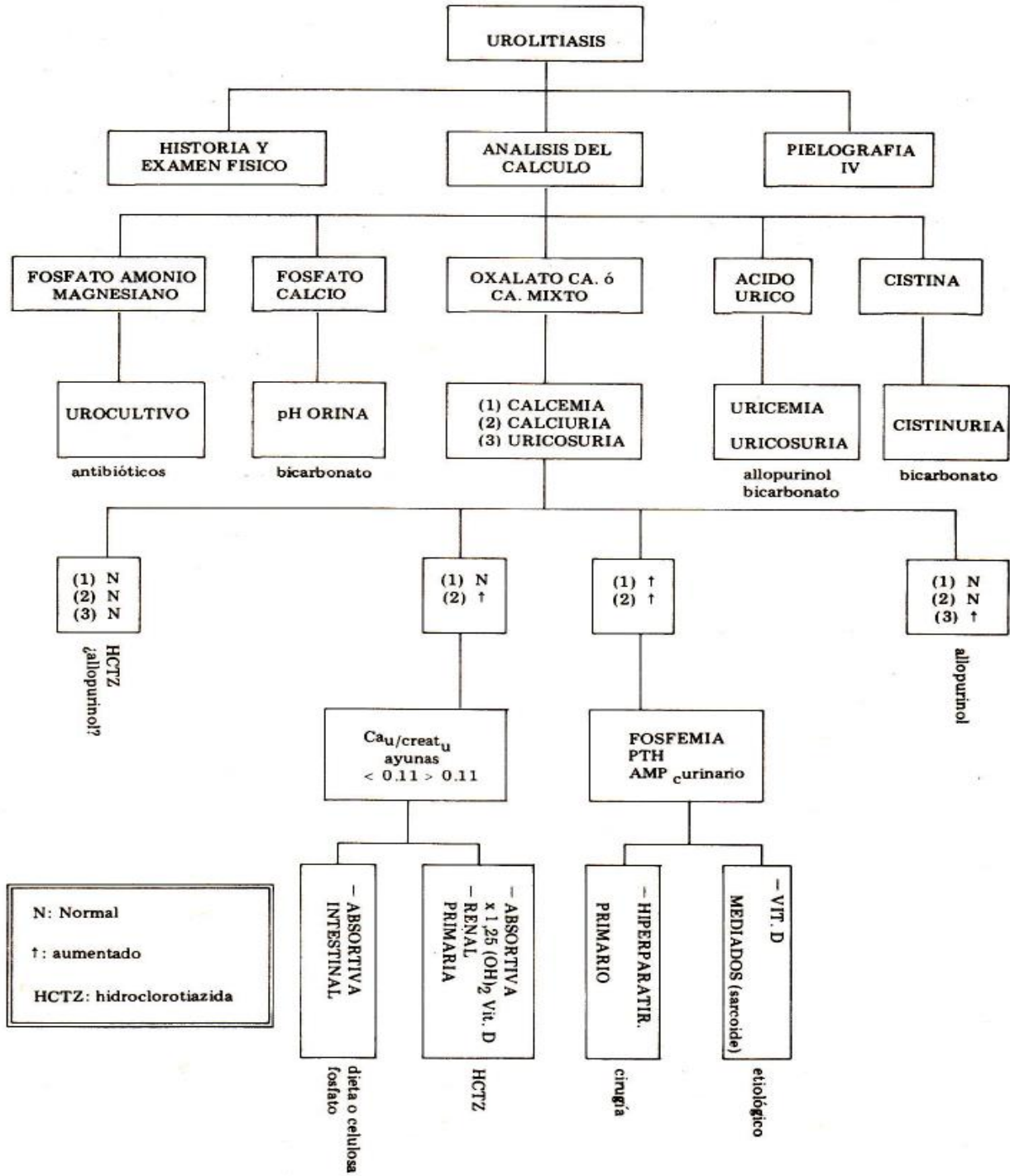
urinario mediante una adecuada hidratación (2.000 a 2.500 cc/día). Si se demuestra anomalías de las vías urinarias condicionantes de litiasis, éstas deben ser corregidas. La necesidad de procedimientos terapéuticos endoscópicos o quirúrgicos debe considerarse en casos calificados.

2. Cálculos de oxalato de calcio o cálcicos mixtos: si se identifica un factor causal debe plantearse el tratamiento específico. En caso de hipercalciuria idiopática de tipo absortivo debe restringirse el aporte de calcio (lácteos), pero muy fundamentalmente el de oxalato (apio, espinacas, cacao, perejil). Existe una resina (fosfato de celulosa) que cuela el calcio en el intestino impidiendo su absorción; sin embargo, no se dispone de ella en nuestro medio. En caso de fracaso de estas medidas terapéuticas se puede asociar hidroclorotiazida, cuyo mecanismo de acción en este tipo de hipercalciuria no es claro. En la hipercalciuria absortiva mediada por 1,25 (OH)₂ vitamina D o en la hipercalciuria renal primaria, la restricción de calcio de la dieta no es capaz de normalizar la calciuria y puede condicionar un balance negativo de calcio. En ambos tipos el tratamiento de elección es la hidroclorotiazida, 25 a 50 mg dos veces al día.

Si el único trastorno identificado es hiperuricosuria, el tratamiento de elección será allopurinol, 300 mg/día.

En aquella fracción de pacientes litiásicos en que no se identifica ninguna anomalía metabólica se ha demostrado utilidad asociando hidroclorotiazida con allopurinol, con disminución significativa de la frecuencia de episodios de litiasis (2); este buen resultado se debería a la disminución de la excreción de calcio y ácido úrico y al probable aumento de inhibidores de la

Fig. 1:
Diagrama de flujo del estudio y tratamiento de litiasis urinaria



cristalización inducidos por hidroclorotiazida.

3. Cálculos de fosfato de calcio puro: la causa habitualmente es una acidosis tubular renal distal y su tratamiento consiste en la administración de bicarbonato de sodio.

4. Cálculos de fosfato de amonio magnesiano: debe erradicarse la infección, y/o llevar a cirugía los casos en que ello se estime necesario.

5. Cálculos de ácido úrico: se recomienda dieta pobre en purinas, sin embargo, es difícil de seguir y de escasa efectividad. Debe alcalinizarse la orina mediante bicarbonato de sodio o citrato de sodio, manteniendo el pH urinario entre 6 y 6,5. El allopurinol es el principal elemento terapéutico.

6. Cálculos de cistina: reducir la excreción y aumentar de solubilidad de la cistina. En la práctica, esto último se corrige con dificultad, aumentando la ingesta acuosa y alcalinizando la orina.

REFERENCIAS

1. Broadus, A. Nephrolithiasis. En: *Endocrinology and Metabolism*. Ed. Felig Ph., Baxter, J. Broadus A., Frohman, L. Mac Graw Hill Book Company, New York, USA, 1981, pág. 1122.
2. Coe, F. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann. Int. Med.* 87: 404, 177.
3. Pumarino, H. Valores de calciuria de 24 h. en población normal. *Rev. Med. Chile* 110: 69, 1982.
4. Pak, Ch. et al. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N. Engl. J. Med.* 292: 497, 1975.
5. Pak, Ch. Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *Am. J. Physiol.* 237: F415, 1979.
6. Halperin, E. et al. Cystinuria. En: *Contemporary Issues in Nephrology-Nephrolithiasis*. Ed. Coe, F. Brenner, B., Stein, J. Churchill Livingstone, New York, USA, 1980, pág. 208.