
PROGRAMA DE ACTUALIZACION CONTINUA Y A DISTANCIA EN UROLOGIA

Comité de Educación Médica Continua
Sociedad Argentina de Urología

Módulo 7 - Fascículo 3 - 2001

Litiasis renal: estudio y tratamiento médico

Dra. Nora Imperiale

- Evaluación clínica
- Estudio metabólico
- Tratamiento
- Misceláneas

Director

Dr. Jorge H. Schiappapietra

Secretario

Dr. Carlos A. Acosta Güemes

Asesor

Dr. Elías J. Fayad

SAU

SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGIA

LITIASIS RENAL: ESTUDIO Y TRATAMIENTO MEDICO

Dra. Nora Imperiale

Encargada del Sector "Litiasis" del Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires

La nefrolitiasis es una patología frecuente, la incidencia estimada es de 0,1-0,3 y la prevalencia del 5-10%. Luego de un primer episodio la recurrencia es prácticamente la regla; existen seis grandes estudios que determinaron la recurrencia luego de formar uno o mas cálculos en pacientes que no recibían tratamiento específico, el promedio de la misma fue del 14% al año, 35% a los 5 años y 52% a los 10 años.

PATOGENIA

Los cálculos están compuestos de un material cristalino y una matriz.

Los constituyentes mas frecuentemente hallados son:

- Oxalato de calcio(weddelite, whewelite)
- Fosfato de Calcio(Brushita, whitlockita)
- Fosfato amonico magnesico:estruvita
- Ácido úrico
- Cistina

La matriz ha sido descripta como un material heterogéneo compuesto por proteínas, azúcares y deshechos orgánicos. Existe una proteína que forma parte de la matriz de cálculos de oxalato de calcio denominada CMP, que se encontró aumentada en forma significativa en tejido renal de pacientes que formaron cálculos renales de esta composición en algún momento de su vida.

La formación de un cálculo comprende un aspecto termodinámico que resulta en la nucleación de microcristales y un proceso cinético que comprende el crecimiento y agregación de cristales.

La saturación de la orina con los componentes de los cristales es el paso esencial para la calcuogénesis, sin embargo no es el único requisito, ya que existen casos en que en la orina esta supersaturada con determinada sustancia y no se forman cálculos y viceversa. Esto se detecta en un alto porcentaje de casos (hasta un 40%) y se debería a que la precipitación es dependiente además de la saturación del volumen, del Ph urinario y de la presencia de inhibidores de la cristalización. El primer paso en la formación de un cálculo es la formación de un núcleo (**nucleación**), que es el proceso a través del cual los minerales que forman un cálculo se organizan en estructuras laxas que luego se organizan formando un enrejado sobre el cual van a ir precipitando componentes orgánicos o minerales (**agregación y crecimiento**).

Hay dos tipos de nucleación: *la homogénea* (formación espontánea de cristales) y *la heterogénea*, en la que la cristalización se produce sobre superficies preexistentes: detritus celulares, cilindros, otros cristales, etc.

Hay tres estados posibles de la orina de acuerdo a la concentración de los componentes cristalinos:

- **estable**: no hay formación de nidos, crecimiento ni agregación de cristales, e incluso si la actividad de iones libres es muy baja, puede haber disolución de cristales.
- **metaestable**: puede haber nucleación heterogénea, agregación o crecimiento de cristales, contrabalanceado por la presencia de inhibidores.
- **inestable**: puede ocurrir nucleación homogénea, los inhibidores no actúan.

Los **inhibidores** son un grupo de sustancias que actúan específicamente y a muy bajas concentraciones inhibiendo el crecimiento y agregación de cristales. El modo de acción es por adsorción del inhibidor

a los sitios específicos de crecimiento de los cristales.

Se han descrito numerosas sustancias con actividad inhibitoria de la cristalización.

- *Nefrocalcina*: es una glucoproteína. Inhibe el crecimiento de cristales de oxalato de calcio
- *Proteína de Tamm-Horsfall*: es inhibidora del oxalato de calcio.
- *Osteocalcina*: inhibe el crecimiento y aglomeración de oxalato de calcio.
- *Citrato*: forma complejos con el calcio libre, reduciendo el calcio disponible para la unión con el oxalato o citrato.
- *Magnesio*: forma complejos con el oxalato, reduciendo la supersaturación por este.
- *Pirofosfato*: inhibe la cristalización tanto de oxalato como de fosfato de calcio.
- Otros: Glicosaminoglicanos, mucopolisacaridos, proteína rica en ácido uronico, etc.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Interrogatorio

1) **Ocupación**: importan las que involucren gran actividad física, o que se desarrollen en ambientes con temperatura elevada, por la tendencia a la formación de orinas concentradas por aumento de perdidas por perspiración.

2) Hábitos dietéticos:

a) **Ingesta líquida**: la ingesta líquida inadecuada y su resultado: la formación de orinas concentradas, es uno de los factores de riesgo para la formación de cálculos. Se debe aconsejar la ingesta de liquido adecuada para lograr una diuresis de 2000 cc/día. Orinas muy diluidas por otro lado podrían producir disminución de la concentración de inhibidores.

b) **Ingesta proteica**: las dietas ricas en proteínas de origen animal tienen alto poder litogénico. Su rol en la predisposición en la formación de cálculos está bien demostrada. En estudios Europeos efectuados durante las guerras y en los períodos de recuperación económica de algunos países demuestran claramente una alta incidencia de litiasis en estos últimos períodos, y esto se correlacionó estrechamente con la ingesta de proteínas de origen animal. Las dietas hiperproteicas predisponen a la hipercalcemia y a la hipocitratemia y a la uricosuria.

Parecería ser que los pacientes litiasicos tiene una mayor sensibilidad a los efectos hipercalcemicos de las dietas hiperproteicas. Personas normales incrementan la eliminación de calcio, ácido úrico y oxalato.

Las dietas con alto contenido en proteínas provocan:

1. Aumento de la eliminación de calcio en la orina por un mecanismo multifactorial. Estas dietas resultan en una alta producción de protones, particularmente de metionina, la cual produce ácido sulfúrico en su metabolización. Esta importante carga ácida debe ser buffereada, esto lo hace en parte el hueso con el consiguiente aumento de calcio plasmático, y aumento de la carga filtrada del mismo. Por otro lado la acidosis disminuye la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado distal (TCD). El aumento de la excreción de Sulfato, por el metabo-

lismo de aminoácidos también incrementa la eliminación de calcio.

2. La carga ácida con la dieta, con el consiguiente aumento de la eliminación de ácidos por el riñón, disminuye el Ph urinario. El Ph urinario bajo es un factor de riesgo mayor para la formación de cálculos de ácido úrico.
3. Los cambios en el estado ácido base, es uno de los principales determinantes del manejo renal del citrato. La acidosis metabólica aumenta la reabsorción tubular proximal de citrato. La disminución de la excreción de citrato con dietas hiperproteicas esta bien demostrada aun aunque la acidosis metabólica no sea demostrable.
4. Las dietas con alto contenido de carnes, son ricas en purinas, aumentando la excreción de ácido úrico.

c) Ingesta de sodio: las dietas ricas en sodio son litogénicas. El mecanismo por el cual predisponen a la formación de cálculos es por el aumento en la excreción de calcio. El sodio y el calcio se manejan en varios sitios comunes en el nefron. Probablemente la porción ascendente gruesa del asa de Henle sea involucrada en la reducción del transporte de calcio en las dietas ricas en sodio.

La alta ingesta de sodio en pacientes formadores de cálculos queda demostrada en el frecuente hallazgo de sodio urinario elevado en estos pacientes que supera el 35% en nuestra serie, siendo a veces el único hallazgo. En un estudio retrospectivo efectuado en nuestro servicio, encontramos en pacientes úricos una relación inversa entre la excreción de citrato y de sodio, posiblemente por el efecto de acidosis dilucional producida por la dieta rica en sodio, por consiguiente al reducir el sodio de la dieta posiblemente se logre un aumento de los niveles urinarios de citrato. Además encontramos una relación directa entre la excreción de sodio y la de magnesio, por ende cuando se indica una dieta hiposódica habría que controlar los niveles urinarios de magnesio.

d) Ingesta de calcio: la ingesta excesiva de calcio adquiere importancia sólo en casos aislados de severa hipercalcemia de tipo absorptiva. Por otro lado la restricción dietética de calcio no está demostrado que ejerza un efecto beneficioso en pacientes litiasicos. Esta puede producir balance negativo de calcio, más aun si la dieta es hiperproteica, produciendo movilización del calcio óseo. Además la restricción severa puede producir hiperoxaluria por estimulación de la absorción de oxalato.

3) **Enfermedades asociadas:**

- Gota.
- Estados diarreicos crónicos o de mala absorción intestinal.
- Hiperparatiroidismo.
- Infecciones crónicas del árbol urinario.

4) **Ingesta de medicamentos:**

- Acetazolamida (hipercalcemia, hipocitratemia).
- Vit. C (hiperoxaluria).
- Suplementos de calcio o Vit. D (hipercalcemia).
- Teofilina y bloqueantes cálcicos (hipercalcemia).
- Triamterene (cálculos de triamterene).
- Agentes uricosuricos (hiperuricosuria).
- Ganciclovir e Indinavir.

5) **Antecedentes familiares:** las patologías que más se asocian con historia familiar son la cistinuria, hiperoxaluria, Acidosis tubular renal, hipercalcemia familiar, hipercalcemia asociada a hipomagnesemia, etc.

DIAGNOSTICO POR IMAGENES

- **Rx del árbol urinario:** 90% de los cálculos son radiopacos y se los identifica en la Rx. Los más radiopacos son los de calcio, siguen los de

estruvita o cistina. Los de ácido úrico son radiolúcidos.

La presencia de **nefrocalcinosis** orienta al diagnóstico de riñón en esponja, acidosis tubular renal, o hiperparatiroidismo. 40% de las nefrocalcinosis son producidas por hiperparatiroidismo, 20% corresponden a casos de Acidosis tubular renal, las restantes 40% corresponden a riñón en esponja, hiperoxaluria, necrosis papilar renal, TBC, pielonefritis crónica.

- **Urograma excretor:** permite conocer el tamaño y la ubicación del cálculo; la presencia de obstrucción; anomalías del árbol urinario y el diagnóstico de **riñón en esponja** que se detecta en un 20% de pacientes litiasicos.

- **Ecografía renal:** aporta datos parecidos al urograma y es muy útil en pacientes con caída de filtrado glomerular en embarazadas y para poner en evidencia cálculos radiolúcidos.

ANÁLISIS DEL CÁLCULO

Alrededor del 80% de los cálculos tienen calcio en su composición. Según distintos estudios la composición de los cálculos es: 40-60% aproximadamente de oxalato de calcio, 5-30% de fosfato de calcio, 10-20% fosfato amónico magnésico, 10-15% de ácido úrico puro, 2% Cistina.

Es diagnóstico de enfermedad en casos de cistina, fosfato amónico magnésico, trimetirene, sílice, xantina, ganciclovir o indinavir.

El análisis puede ser por método físico químico, o mejor aun cristalográfico.

ESTUDIO METABÓLICO

Consiste en determinaciones en sangre, orina de 24 hs. y orina de 2 hs. tras 12 horas de ayuno, de los diferentes minerales o sales cuya saturación condicionan la cristalización.

1) Es ideal efectuarlo con dieta libre. Los esquemas con dietas restringidas, tienden a desconocer las alteraciones provocadas por factores dietéticos, que en la mayoría de los casos existe.

2) La recolección de orina de 24 hs., puede efectuarse durante el fin de semana o en el medio de la misma la única diferencia que se demostró en estas orinas, es el volumen urinario.

3) Se recomienda al menos la recolección de una orina de 24 hs., aunque la mayoría de los protocolos fundamentalmente los de Pak y Coe, efectúan al menos la recolección de 2 orinas de 24 hs.

4) El estudio es conveniente efectuarlo, no antes de transcurrido un mes luego del cólico renal o de una instrumentación del árbol urinario. Si no se arriba a un diagnóstico es aconsejable repetirlo a los cuatro meses de ocurrido estos eventos.

5) Es discutida la conducta a tomar luego del primer cólico renal. Pak aconseja la realización del estudio ante el primer episodio para diagnóstico de enfermedades subyacentes tales como Hiperparatiroidismo primario o secundario a hipercalcemia secundaria a Acidosis Tubular Renal, Cistinuria, Hiperoxaluria, etc.; donde el diagnóstico esta justificado por las importantes manifestaciones extrarenales. Además considera que el costo del estudio, con la instauración de un tratamiento profiláctico, cuando es necesario, es inferior al de la remoción del cálculo o al impacto económico producido por el cólico renal (hospitalización, ausencia laboral).

Todos los autores coinciden, en que el mismo debe efectuarse ante el primer episodio en las siguientes situaciones:

- Antecedentes familiares de Litiasis Renal.
- Litiasis complicada con necesidad de remoción de cálculo.
- Presencia de uno o mas cálculos adicionales.
- Cuando el paciente expresa deseo de evitar la recidiva.
- Pacientes con enfermedades subyacentes: Gota, Enfermedades intestinales, Osteoporosis, Fracturas Patológicas, Úlcera Gástrica, an-

tecedentes de Hipertensión Arterial de reciente comienzo, Infecciones Recidivantes de Árbol Urinario.

6) Ventajas de efectuar el Estudio Metabólico:

- Permite detectar alteraciones metabólicas en más de un 95% de los casos.
- Es posible prevenir las recurrencias, aplicando programas de profilaxis, disminuyendo así la morbilidad de la patología litiásica.
- Es útil en el diagnóstico de Enfermedades extrarenales.
- El diagnóstico y la implementación de un tratamiento adecuado permite reducir costos causados por internaciones e instrumentaciones.

Los trastornos metabólicos más frecuentemente hallados en un análisis retrospectivo de los estudios efectuados entre 1999-2000 en nuestros pacientes fueron:

- Hipercalcemia de ayuno: 42,8%
- Hipercalcemia Absortiva: 11,2%
- Hiperparatiroidismo (HPP): 3,7%
- Hiperuricosuria: 24%
- Hiperuricemia: 10,5%
- Hiperoxaluria: 12%
- Hipocitraturia: 30%
- Hipomagnesuria: 20%
- Cistinuria: 3,7%
- Litiasis infecciosa: 2%
- Sin alteraciones metabólicas: 3,7%
- 20% aproximadamente son mixtos

HIPERCALCIURIA

Es el trastorno metabólico más frecuentemente hallado, sea solo o asociado a otro trastorno metabólico.

Se define por eliminación de calcio en orina:

- Mayor de 250 mg/día.
- Mayor de 4 mg/Kg de peso.
- Cociente Ca/Cr mayor de:
 - 0,16 tras dieta habitual.
 - 0,11 tras ayuno de 12 hs.
 - 0,20 tras sobrecarga de calcio.

La hipercalcemia puede ser secundaria o primaria.

Hipercalcemia secundaria:

- Hiperparatiroidismo primario.
- Acidosis Tubular Renal.
- Sarcoidosis y enfermedades granulomatosas.
- Inmovilización prolongada.
- Enfermedad de Paget.
- Exceso de glucocorticoides.
- Exceso de Vit. D.
- Hipertiroidismo.
- Mieloma Múltiple.
- Estados de depleción de fosfato.

Hipercalcemia Idiopática

La hipercalcemia idiopática se caracteriza por *normocalcemia*. Existen varios tipos bien definidos. (Tabla 1)

1) **Hipercalcemia de tipo absortivo**

El evento primario es la hiperabsorción de calcio a nivel intestinal, aparentemente independiente de Vit. D (se absorbe una fracción más alta del calcio de la dieta que en personas normales). El aumento de los niveles plasmáticos de calcio producen un aumento de la carga filtrada y una inhibición de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), con la consecuente disminución de la reabsorción tubular de calcio. Ambas situaciones: aumento de la carga filtrada y disminución de la reabsorción proximal conducen a hipercalcemia.

La absorción aumentada se documentó sólo en yeyuno, lo que aleja la posibilidad de la participación de la Vit. D como factor etiopatogénico, además la absorción de magnesio y de fosfato es normal. Se piensa que es por un mecanismo pasivo ya que no es saturable, aunque esta teoría se contrapone en parte por la demostración de que existe un aumento de la actividad de la calcio magnesio ATPasa en eritrocitos de pacientes hipercalcémicos. En un estudio efectuado en nuestro servicio pudimos corroborar el hallazgo previamente descrito de aumento de la actividad de la Ca-Mg ATPasa en la membrana de los eritrocitos de los pacientes hipercalcémicos en comparación con normocalcémicos. Esta diferencia fue más significativa en pacientes con hipercalcemia de tipo absortivo que en hipercalcemia de tipo renal.

	HA I	HA II	HR	HPT	PERD. P	VIT D	HA
SUERO							
Calcio	N	N	N	↑	N	N	N
Fósforo	N	N	N	↓	↓	N	N
PTH	N	N	↑	↑	N	N	N
VIT D	N	N	↑	↑	↑	↑	N
ORINA							
Dieta St.	↑	N	↑	↑	↑	↑	↑
Ayuno	N	N	↑	↑	↑	↑	↑
Sobrecarga	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Tabla 1

HA I: hipercalcemia absortiva tipo I; HA II: hipercalcemia absortiva tipo II; HR: hipercalcemia Renal; Perd.D: Pérdida renal de fósforo; Vit D: aumento de Vitamina D.; HA: hipercalcemia de ayuno dietética; Dieta ST: dieta estándar

Existirían dos formas distintas de hipercalcemia absorbiva que parecen ser estadios diferentes de la misma entidad. En la *tipo I* la hipercalcemia se pone de manifiesto con la dieta habitual, mientras que en la *tipo II* se debe efectuar una sobrecarga de calcio para ponerla de manifiesto. La distinción entre ambas no tiene implicancias terapéuticas.

2) **Hipercalcemia de tipo renal**

El evento primario es la pérdida renal de calcio, con consiguiente tendencia a la hipocalcemia y estimulación de la secreción de PTH, síntesis de Vit. D e hiperabsorción secundario de calcio a nivel intestinal. Se caracteriza por hipercalcemia en el ayuno.

Hay una disminución de la densidad ósea con niveles elevados de hidroxiprolina urinaria que es un marcador de resorción ósea.

Esta forma descrita como la más frecuente por Pak, está actualmente cuestionada por algunos autores. Estos postulan que el evento primario en la hipercalcemia de ayuno es el aumento de resorción ósea. Las dietas ricas en proteínas animales y en sal predisponen a la acidosis con la consiguiente movilización del calcio óseo que actúa como Buffer de los protones liberados por la dieta. Esta tendencia al aumento de calcio plasmático inhibe por lo tanto la secreción de PTH y la hipercalcemia sería provocada por aumento de la carga filtrada de calcio y por disminución de la reabsorción tubular. En el mecanismo de resorción ósea estarían también involucradas las prostaglandinas. Los pacientes con hipercalcemia tendrían un incremento de la liberación mediadores por los monocitos que serían importantes en la diferenciación y multiplicación de los osteoclastos (interleuquinas, TGB, etc.)

Las hipercalcemias de ayuno, por lo antes expuesto se deberían dividir en aquellas que cursan con estimulación de la PTH: hipercalcemia renal tubular verdadera; y las que cursan con PTH normal / baja y que se debería a factores dietéticos fundamentalmente. Sea como sea ambas formas de hipercalcemia de ayuno cursan con osteopenia y aumento de hidroxiprolina urinaria como marcador de resorción ósea. Y las conductas terapéuticas son semejantes en ambos casos.

3) **Hipercalcemia resorptiva**

Generalmente es producida por hiperparatiroidismo. Otras causas de aumento de la resorción ósea como la tirotoxicosis o la sarcoidosis son causa infrecuentes de litiasis renal. Alrededor del 80% de pacientes con HPT desarrollan nefrolitiasis.

En esta patología el evento primario es el aumento de la resorción ósea producida por el aumento de PTH. Esta estimula la síntesis de Vitamina D, con el consiguiente aumento de la absorción de calcio a nivel intestinal, aumento de la carga filtrada de calcio que contrarresta el aumento de reabsorción de calcio producida por dicha hormona.

Los pacientes con hiperparatiroidismo, cuya manifestación inicial es la litiasis, parecen tener una más larga duración de la enfermedad, menores niveles de hipercalcemia, y una menor masa de tejido paratiroideo hiperfuncionante, que los pacientes que se presentan con enfermedad ósea predominante. Además los enfermos que se presentan con litiasis parecen tener más altos niveles de 1,25 Vit. D y los que se presentan con enfermedad ósea mayores niveles de PTH y caída de filtrado glomerular. De todas maneras no se puede distinguir claramente ambos grupos.

4) **Pérdida Renal de Fósforo**

El evento primario es la pérdida renal de fosfato, la hipofosfatemia resultante, provoca la estimulación subsiguiente de la síntesis de Vit. D con aumento de la absorción de calcio.

La PTH es normal.

Hay disminución de la densidad ósea, debido a la disminución de la actividad osteoblástica y no un aumento de la resorción osteoclastica como se ve en le HPT.

Esta entidad, a veces es el estadio inicial de un HPT.

5) **Aumento primario de 1,25 Vit. D.**

El evento inicial es el aumento de producción de 1,25 Vit. D, esto produce aumento de la absorción intestinal de calcio, supresión de la PTH por tendencia a la hipercalcemia, y disminución de la reabsorción tubular de calcio.

TRATAMIENTO

Medidas generales

- Ingesta de líquidos para mantener un ritmo diurético superior a los 2000 ml/día.
- Restricción de proteínas de origen animal: 0,8-0,9 mg/día.
- Restricción de la sal de la dieta a 6 mg/día.

Restricción de calcio

Está indicada sólo en hipercalcemias absorbivas severas. No debe reducirse a menos de 600 mg/día. Está demostrado que la restricción severa de calcio, por un lado promueve la resorción ósea; y por otro lado es litogénica, posiblemente porque al disminuir el calcio en la luz intestinal, hay mayor disponibilidad de oxalato libre para la absorción.

Tiazidas

- Disminuyen la calciuria por aumento de la reabsorción de calcio a nivel tubular distal y secundariamente a nivel proximal por contracción de volumen.
- Promueven la excreción de magnesio y zinc, que son inhibidores de la cristalización.
- Como efecto adverso puede provocar una disminución de citrato, debida posiblemente a la acidosis intracelular provocada por la tendencia a la hipopotasemia secundaria al uso de este diurético.
- Están indicadas en las hipercalcemias de origen renal, donde quedó demostrado que disminuye el hiperparatiroidismo, observándose un aumento en la mineralización ósea durante el tratamiento con tiazidas.

En la hipercalcemia de origen absorbivo está indicada en pacientes añosos, muy jóvenes o en posmenopáusicas. Los estudios que evalúan el efecto de las tiazidas en la absorción de calcio a nivel intestinal, son contradictorios, algunas demuestran que esta puede disminuir en pacientes con hipercalcemias asociados a la estimulación de secreción de PTH pero no en otros tipos de hipercalcemia. La reducción de la excreción de calcio en una situación en la que la absorción intestinal no disminuye, puede provocar un balance positivo de calcio desproporcionado y producirse acreción ósea. Son efectivas también en el tratamiento de otras hipercalcemias de ayuno y en el aumento primario de 1,25 Vit. D.

- Se debe monitorizar los niveles de ácido úrico ya que se pueden provocar ataques de gota.

Fosfato de celulosa

- Es una resina que fija el calcio en la luz intestinal impidiendo la absorción de calcio.
- Tiene como efecto indeseable que fija también el magnesio, debiendo por lo tanto dar suplementos de magnesio (citrato de magnesio 10 mEq). Aumenta además la absorción de oxalato por aumento de oxalato libre reabsorbible en la luz intestinal.
- Está indicada en hipercalcemia absorbiva y está contraindicada en otras formas de hipercalcemia ya que puede estimular la secreción de PTH.
- Está contraindicada en niños, jóvenes en edad de crecimiento y en mujeres post menopáusicas.
- Estaría solo indicada en casos muy severos de hipercalcemias absorbivas, con calcios urinario por encima de 400-500 mg/día y hay resistencia al uso de tiazidas.
- La dosis es de 10-15 gr/día dadas con las comidas.

Ortofosfato

- Sal neutra de sodio o potasio, conteniendo 0,5 gr de fósforo. Se administra tres a cuatro veces por día.
- Reduce el calcio urinario por aumento de la reabsorción tubular de calcio.
- Aumenta la saturación urinaria de brushita.
- Puede producir calcificaciones en tejidos blandos y estimula la secreción de PTH.
- Estaría indicado solo en la pérdida renal de fósforo y raramente en el aumento primario de Vit. D.

HIPERURICOSURIA

Es el trastorno que sigue en frecuencia al trastorno del calcio y es frecuente la asociación de hiperuricosuria e hipercalcemia.

Se define por la presencia de ácido úrico superior a 750 mg/24 hs. en varones y 700 mg/24 hs., en mujeres.

De las **causas** de hiperuricemia e hiperuricosuria; dos adquieren relevancia en pacientes litíasicos: - Gota: generalmente se acompaña de hiperuricemia. En esta entidad existe una superproducción de ácido úrico, una disminución del clearance de ácido úrico y la orina es permanentemente ácida

- Dietas ricas en purinas: que es la causa más frecuente de hiperuricosuria.

La **patogenia** de la litiasis por ácido úrico difiere según el Ph de la orina:

- Con Ph > de 5,5, el ácido úrico se encuentra disociado en forma de urato monosódico o monopotásico. El urato monosódico puede inducir nucleación heterogénea de oxalato de calcio, al mismo tiempo adsorbe macromoléculas, atenuando la capacidad inhibitoria de la orina. La sobresaturación por ácido úrico en estas condiciones por lo tanto produce **litiasis calcica**.

- Con Ph < de 5,5 el ácido úrico se encuentra no disociado, precipitando y produciendo **litiasis úrica**.

El **tratamiento** consiste en: - Restricción de purinas de la dieta y de sodio de la dieta.

- Allopurinol: es el tratamiento de elección en pacientes con uricosurias superior a 800 mg/día.

- Citrato de potasio 30-60 mEq/día. Alcaliniza la orina lo que favorece la disociación del ácido úrico y es un inhibidor demostrado de la cristalización.

HIPEROXALURIA

Se define por la excreción urinaria de oxalato superior a 35mg/día.

Pequeñas variaciones de la concentración de oxalato urinario, producen importantes variaciones en la saturación urinaria.

La hiperoxaluria puede ser primaria o secundaria.

Primaria:

Existen dos tipos:

TIPO I: es un trastorno autosómico recesivo, que resulta de anomalías moleculares que reducen la actividad de la alanina-glicoxilato-aminotransferasa hepática. Esto provoca un aumento de la disponibilidad de glycoxilato el cual es metabolizado a oxalato.

TIPO II: En esta la alteración es producida por déficit en D-glicerato dehidrogenasa. Es más rara que la anterior.

Ambas formas provocan altos niveles de producción de oxalato, con el consiguiente aumento de la excreción del mismo.

Son trastornos graves que cursan con formación de cálculos desde temprana edad en la infancia, nefrocalcinosis, nefropatía túbulo intersticial

Litiasis renal: estudio y tratamiento médico

crónica, progresando a la insuficiencia renal. Una vez instalada esta, los niveles plasmáticos de oxalato aumentan provocando oxalosis, depósitos de oxalato de calcio en corazón, huesos, articulaciones ojos y otros tejidos pudiendo provocar la muerte. El tratamiento es el trasplante hepático o hepatorenal, cuando la insuficiencia renal es avanzada.

Hay formas más leves que se manifiestan en la edad adulta, que se presentan con cálculos renales y que pueden evolucionar lentamente a la insuficiencia renal. Algunos autores proponen que estas formas se producen más por un trastorno a nivel del transporte celular de oxalato que a trastornos enzimáticos.

Secundaria:

- Ingesta exagerada de ácido ascórbico.

- Intoxicación con etilenglicol.

- Anestesia con metoxifluorano.

- Hiperoxaluria entérica.

- Dietas hipocalcicas

- Hipercalcemia absorbiva (por desbalance entre la concentración de calcio y oxalato en la luz intestinal).

Las causas más frecuentes de **hiperoxaluria** son los trastornos intestinales que cursan con mala absorción de grasas o ácidos biliares. Estas causan por un lado, aumento de la permeabilidad del colon para el oxalato, y por otro lado reaccionan con cationes divalentes como el calcio y el magnesio, quedando mas oxalato libre para la absorción.

Estas patologías se asocian con hipocitraturia secundaria a acidosis metabólica e hipokalemia producidas por la diarrea, hipomagnesemia e hipomagnesuria por malabsorción de magnesio.

La otra causa frecuente de hiperoxaluria son las dietas hipocalcicas, medida frecuentemente adoptada por pacientes litíasicos y que produce una mayor disponibilidad de oxálico en la luz intestinal para su absorción.

El **tratamiento** consiste en:

- Dieta: disminuir la ingesta de alimentos ricos en ácido oxálico.

- **Piridoxina** 200mg/día, disminuye la producción de oxalato por desviación del camino metabólico.

- En las entericas

- Citrato de potasio 60-120 mEq/día.

- Citrato de magnesio 20-40 mEq/día.

- Suplemento de calcio si fuera necesario o aumentar el calcio de la dieta

HIPOCITRATURIA

Se define por la excreción urinaria de citrato menor de 320 mg/día.

El citrato es un importante inhibidor de la cristalización del oxalato y del fosfato de calcio. Inhibe la precipitación espontánea de oxalato de calcio, retarda la aglomeración de cristales de oxalato de calcio, y previene la nucleación heterogénea de oxalato de calcio por el urato monosódico. Es fuertemente modificado por los trastornos del estado ácido-base.

Las **causas** de hipocitraturia son

- Acidosis tubular distal.

- Síndromes diarreicos crónicos.

- Hipocitraturia inducida por tiazidas.

- **Dietas con alto contenido en proteínas de origen animal y sal** (la más frecuente).

La **acidosis tubular renal** que se asocia a nefrolitiasis es la acidosis tubular renal tipo I. La forma completa en general se presenta con nefrocalcinosis y la incompleta en general con cálculos.

El trastorno en la excreción de hidrogeniones a nivel distal causa aumento del Ph urinario, acidosis metabólica con movilización de calcio de los huesos, trastornos en la absorción tubular de calcio e hipocitraturia. Ocurre cristalización de fosfato de calcio, por disociación aumentada de

fosfato, hipercalciuria y disminución de la actividad inhibitoria por la hipocitraturia.

La fisiopatología de los demás trastornos ya fue desarrollada en otras secciones de este capítulo.

El **tratamiento** es con citrato de potasio 30–60 mEq/día.

El citrato de potasio tiene importantes implicancias terapéuticas en:

- Litiasis calcicas hipocitraturicas.
- Hipercalciurias resistentes a tiazidas. (asociadas con estas).
- Litiasis úricas.
- Hiperoxaluria entericas.
- Cistinuria.
- Se demostró que aumenta los niveles urinarios de proteína de Tamm-Hosfall, que tiene poder inhibitorio en la agregación de cristales de oxalato de calcio.

HIPOMAGNESURIA

Es el segundo trastorno en orden de frecuencia dentro del déficit de inhibidores. En el análisis realizado en el último año del estudio metabólico de 104 pacientes, se encontró hipomagnesuria en 20% de los pacientes estudiados. Se define por la excreción de magnesio en orina de 24 hs. por debajo de 60 mg.

El magnesio es un inhibidor de la litiasis oxálica. Forma complejos con el oxalato disminuyendo la concentración iónica de este y tiene sólo un modesto efecto inhibitorio en el crecimiento de los cristales de oxalato de calcio. Se calcula que el 20% de la actividad inhibitoria de la orina para las sales de calcio está dada por el magnesio. Aunque su rol en la nefrolitiasis no está totalmente definido.

Se desconoce la causa de la hipomagnesuria en pacientes litiasicos ya que se demostró que ni el metabolismo del magnesio ni la absorción de magnesio está alterada. En general el origen de la hipomagnesuria en estos pacientes es dietético.

El tratamiento se efectúa con citrato (20-40 mEq/día) o lactato de magnesio (600 mg/día).

CISTINURIA

La cistinuria es un desorden autosómico recesivo que produce un trastorno del transporte intestinal y tubular proximal de cistina y otros aminoácidos dibásicos (ornitina, lisina y arginina). Este transporte alterado se expresa como una excesiva excreción renal de estos aminoácidos. La solubilidad de la cistina es de 250 mg/L, cuando la excreción sobrepasa este límite se forman cálculos de cistina. El aumento de la excreción de los otros aminoácidos no provoca trastornos ya que son muy solubles en agua.

La **patogenia** de la formación de cálculos es la baja solubilidad de la cistina en el medio acuoso de la orina. La solubilidad es mínima a bajo Ph, aumentando considerablemente a Ph urinario por encima de 6. Si la orina esta supersaturada con cistina la precipitación de la misma inevitablemente ocurre.

A pesar de que la nucleación heterogénea de cistina no está demostrada, un 30% de pacientes con cistinuria pueden formar cálculos mixtos donde la cistina es un constituyente menor. Esto ocurriría por la coexistencia con otro trastorno metabólico, si bien la causa no es clara se vio que puede haber asociación con hipercalciuria hiperuricosuria o hipocitraturia, además por el tratamiento la alcalinización de la orina puede predisponer a la precipitación de fosfato de calcio.

La única **manifestación clínica** del trastorno es la formación de cálculos. Estos aparecen en cualquier época de la vida, siendo más frecuentemente hallados entre la segunda y la cuarta época de la vida. En este trastorno los aminoácidos sólo se acumulan en la luz tubular renal a diferencia de la cistinosis en que la cistina se acumula en el interior de las

células, provocando un cuadro severo con insuficiencia renal.

Los cálculos pueden ser coraliformes o aparecer como múltiples cálculos separados, son visibles en las radiografías por la densidad del sulfuro de la molécula de cistina. Pueden causar obstrucción o aun insuficiencia renal. Sin tratamiento la recurrencia es la regla.

El **diagnóstico** se efectúa por la determinación de cistina en la orina que puede determinarse por métodos cuantitativos (excreción de cistina superior a 250 mg/gr de creatinina) o cualitativos (Test de Brandt). La demostración de cristales de cistina en orina fresca, preferentemente de la mañana, es diagnóstica del trastorno metabólico.

El **tratamiento** consiste en:

- Dieta con moderado contenido de metionina y sodio (8 gr/día).
- Alta ingesta de liquido, aproximadamente de 3000 ml/día.
- Citrato de potasio 15-30 mEq/día, para mantener un Ph de alrededor de 7 en la orina.
- Quelantes:
- **D-penicilamina:** forma complejos solubles con la cistina. La dosis es 750-1000 mg dividido en dos dosis, lejos de las comidas. Se debe comenzar con 250 mg y aumentar progresivamente. La dosis es variable de acuerdo al valor absoluto de excreción de la cistina. Esta mediación tiene muchos efectos adversos y es mal tolerada. Puede producir trastornos hematológicos, dermatológicos intolerancia digestiva, síndrome nefrótico, etc. Produce depleción de vit. B6. En casos severos, sin embargo es recomendada, con estricto control de los efectos adversos.
- **Mecaptopropionilglicina:** actúa en forma similar a la d-penicilamina y tiene muy baja toxicidad. Su efectividad esta bien demostrada, convirtiéndola en la droga de elección en el tratamiento de la cistinuria. La dosis recomendada es de 7-10 mg/día.

LITIASIS INFECCIOSA

En la litiasis de origen infecciosos los cálculos son de fosfato-amonico-magnesico el cual precipita cuando la orina está infectada con bacteria productoras de ureasa. Se eleva considerablemente la concentración de amonio en la orina y el Ph de la orina se transforma en alcalino, tendiendo a precipitar el calcio bajo la forma de apatita.

Los gérmenes productores de ureasa son entre los Gram. negativos: el Proteus es el exponente mas típico, también se observa con Klebsiella y Pseudomona, entre los Gram. positivos: Corynebacterium y también se puede observar con Enterococos y gérmenes tipo fastidiosos como el ureoplasma urealyticum.

Factores predisponentes:

- Sexo femenino. Ratio 2:1.
- Vejiga neurogénica de cualquier causa.
- Derivaciones urinarias ileales.
- Cateterizaciones urinarias a permanencia.

Las **manifestaciones clínicas** son variadas: 25% de los casos son totalmente asintomático y se detectan por estudios efectuados por infecciones urinarias levemente sintomáticas u otras causas. Los cálculos generalmente tienden a ser coraliformes.

Puede haber dolor, hematuria y obstrucción del tracto urinario. Pudiendo derivar en un a pielonefritis xantogranulomatosa o pionesfrosis.

El **tratamiento** es la remoción del cálculo, sea por medios quirúrgicos o litotricia percutanea. Los cálculos coraliformes no tratados que obstruyen el tracto urinario pueden llevar a la necesidad de nefrectomía en un 50% de los casos.

El tratamiento con antibióticos debe realizarse cuando el cálculo fue removido, se efectúa tras la tipificación y sensibilidad del germen obtenido de la orina o del cultivo del calculo.

Se deben tratar concomitante las alteraciones metabólicas subyacentes cuando existieran.

Como tratamiento alternativo no específico se demostró la utilidad de la **acidificación de la orina**, para impedir el desarrollo de gérmenes urealíticos. Para este fin se demostró en varios estudios la eficacia del Asido Acetohydroxámico (250 mg/12 hs.)

MISCELÁNEAS

RIÑÓN EN ESPONJA

Es una alteración anatómica de la medula renal. Está caracterizada por el estiramiento o alargamiento de la porción medular interna de los túbulo colectores. Una o todas las papilas pueden estar afectadas, y en el 70% de los casos es bilateral. Esta porción dilatada de los túbulo se comunican con el sector cortical del túbulo que es de tamaño normal, dando la sensación de pequeños quistes con un cuello angosto. Estos pueden contener cálculos hasta en un 60% de los casos.

El diagnóstico se hace por urograma excretor, donde adquiere el típico aspecto de paleta de pintor, imagen dada por la retención del medio de contraste dentro de los túbulo dilatados. Cuando el estudio es de buena técnica, hasta en un 20% de pacientes con cálculos renales se puede detectar esta alteración anatómica.

La enfermedad está asociada a hematuria macro y microscópica, a infecciones urinarias y a nefrolitiasis. Diversos estudios demuestran que las alteración metabólicas halladas en pacientes con esta alteración son: hipercalciuria absorbiva en 59% de los casos, 18% presentan hipercalciuria de origen renal por resistencia parcial a la PTH. Se acompaña también de trastornos en la concentración y acidificación urinaria.

En la mayoría de los casos el trastorno tiene un curso benigno y no se asocia a insuficiencia renal.

NEFROCALCINOSIS

Se denomina nefrocalcinosis a la calcificación del parénquima renal. Esta puede ser de origen distrófico como se observa en casos de infartos o tumores renales o pueden ser metastásicas como se ve en trastornos del metabolismo fosfocalcico que cursan con producto fosfocalcico elevado. La nefrocalcinosis se confunde frecuentemente con litiasis.

Según la localización de las calcificaciones, puede ser cortical o medular.

Nefrocalcinosis cortical: las causas más frecuentes de este tipo son las distróficas. Se puede ver en

- Necrosis Cortical Renal
- Glomérulonefritis Crónicas
- Rechazo de Transplante Renal.
- Infecciones asociadas a HIV.
- Oxalosis.
- Anemia de células falciformes.
- Síndrome de Alport.
- Intoxicación con etilenglicol.
- Intoxicación con metoxifluorano.
- Anemia de células falciformes.

Nefrocalcinosis medular: las tres causas más comunes de nefrocalcinosis medular son:

- Hiperparatiroidismo: 40% de los casos
- Acidosis Tubular Renal: 20% de los casos
- Riñón en Esponja
- Oxalosis

En el hiperparatiroidismo la calcificación ocurre en el intersticio y en las otras dos entidades en las membranas o en la luz de los túbulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner & Rector's: Nephrolithiasis. The Kidney. Sixth Edition. 2000.
2. Resnick, M.; Pak, Ch.: Urolithiasis: a medical and Surgical Reference.1990.
3. Coe, F.; Favus, M.; Pak, Ch.; Parks, J.; Preminger, G.: Kidney stones: Medical and Surgical Management.1996.
4. Urbarri, J.; Man, S.Oh.; Caroll, H.: The first Kidney stone. Annals of Int.Med.1998;111:1006-1009.
5. Coe, F.; Parks, J.; Asplin, J.: The Pathogenesis and Treatment of kidney Stone. Review Article. N.Engl J M 327:1141-1152.1992
6. Levy, F.; Adams-Huet, B.; Pak Ch.: Ambulatory Evaluation of Nephrolithiasis. An Update of a 1980 Protocol. Am J Med. Jan 98 :50-59.1995.
7. Hess, B.; Hasler-Strub, U.; Ackerman, D.; Jaeger, Ph.: Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol. Dial. Trans. 12:1362-1368.1997.
8. Goldfarb S.: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. Kidney Int. 34:544-555.1988.
9. Curhan G.; Willet W.; Speizer F.; Stampfer M.: Twenty-four-hour chemistries and risk of kidney stones among women and men. Kidney Int. 59:2290-2298. 2001.

Fascículo 3: Litiasis renal: estudio y tratamiento médico

- 1.- El hallazgo de cuál de los siguientes cristales en la orina, hace diagnóstico del trastorno metabólico subyacente:
- a) Oxalato de Calcio.
 - b) Fosfato de calcio.
 - c) Uratos.
 - d) Cistina.
- 2.- Las dietas hiperproteicas predisponen a cuál de los siguientes trastornos metabólicos:
- a) Hipercalcemia, Hiperossaluria, Hipocitraturia.
 - b) Hiperuricosuria, Hipomagnesuria, Hipocitraturia.
 - c) Hipercalcemia, Hiperuricosuria, Hipocitraturia.
 - d) Hiperuricosuria, Hiperossaluria, Hipomagnesuria.
- 3.- El diagnóstico de hipercalcemia renal tubular se realiza por el hallazgo de:
- a) Normocalcemia, Normofosfatemia, Hipercalcemia de ayuno, PTH Normal.
 - b) Normocalcemia, Normofosfatemia, Hipercalcemia de ayuno, PTH elevada.
 - c) Normocalcemia, Hipofosfatemia, Hipercalcemia de ayuno, PTH elevada.
 - d) Hipercalcemia, Hipofosfatemia, Hipercalcemia de ayuno, PTH elevada.
- 4.- El tratamiento de elección de las hipercalcemias de ayuno es:
- a) Dieta Normoproteica, Hiposódica, Citrato de Potasio, Tiazidas.
 - b) Dieta Normoproteica, Normosódica, Tiazidas.
 - c) Dieta Hipoproteica, Normosódica, Citrato de potasio, Tiazidas
 - d) Dieta Hipoproteica, Hiposódica, Tiazidas.
- 5.- En los trastornos con hiperuricosuria, la formación de cálculos radilúcidos, es posible encontrarlos en casos de:
- a) Hiperuricosuria con Ph urinario alcalino.
 - b) Hiperuricosuria con Ph urinario ácido.
 - c) Hiperuricosuria acompañada de Cistinuria.
 - d) Hiperuricosuria acompañada de Hipomagnesuria.
- 6.- El hallazgo de Nefrocalcinosis Medular es sugestivo de:
- a) Hiperparatiroidismo, Glomerulonefritis, Oxalosis, riñón en esponja.
 - b) Riñón en esponja, Hiperossaluria, Cistinuria, Hipercalcemia absorptiva.
 - c) Hiperparatiroidismo, Acidosis tubular renal, Riñón en Esponja, Oxalosis.
 - d) Hiperparatiroidismo, Hipomagnesuria, Acidosis Tubular Renal.

Apellido y Nombre: N° inscripto:

Dirección: Código:

Ciudad: Provincia:

Tel. ó fax: E-mail: