

# 1 Introducción

## 1.1. Introducción

La urolitiasis o litiasis urinaria consiste en la formación de cálculos a cualquier nivel del aparato urinario. Se trata de una enfermedad multifactorial, de variada localización anatómica y de diferentes composiciones químicas, por lo que, solamente podemos aunar en un concepto integrador el resultado de la enfermedad, es decir, el cálculo urinario en sí mismo.

La primera definición consensuada de esta enfermedad es la publicada por Schneider en 1981 como: “El cálculo urinario es una estructura sólida que aparece en la orina debido a alteraciones en el balance físicoquímico y/o urodinámico del sistema urinario, desde los túbulos colectores hasta la uretra. Puede tener un tamaño mínimo de 1000 micras y está constituido básicamente por elementos cristalinos y de una manera menos frecuente por elementos amorfos orgánicos y/o inorgánicos, que pueden ser mixtos con sustancias no cristalinas de alto peso molecular”[1].

## 1.2. Breve historia de la litiasis renal

Esta enfermedad es conocida desde tiempos inmemorables. Tanto es así, que el objeto más antiguo de interés urológico que se recuerda es un cálculo vesical de aproximada-

## 1 Introducción

mente 7000 años (4800 años a. C.), descubierto por Elliot Smith en 1901 en una tumba prehistórica de El Amrah cerca de Abydos, en Egipto [2].

En el cuarto libro del Ayurveda dedicado a la terapéutica y compuesto por el médico hindú Sushruta unos 500 años a. C., se describe por primera vez la incisión del periné para la extracción de los cálculos vesicales [3].

Hasta el año 460 a. C. con Hipócrates no encontramos una descripción clínica precisa de la litiasis con la semiología del cólico nefrítico y sus teorías sobre la litogénesis. Hipócrates, describió y llevó a cabo incisiones y drenajes de abscesos perinefríticos y se opuso a la práctica de la litotomía vesical, quizás por su elevada morbilidad y mortalidad, impropia de la dignidad del médico. El Canon Medicae de Avicena (980-1037) fue el principal texto de Medicina durante siglos y ensombreció los trabajos de Galeno y los griegos. Avicena fue el primero en cateterizar la vejiga y perseguir la disolución de las piedras en la vejiga, enumerando un sinfín de sustancias utilizadas para ello [4].

Julián Gutiérrez de Toledo, sin hacer mención a la cirugía, publica en 1498 su obra "Cura de la piedra y dolor de yjada y cólico renal" que expresa el concepto de la litiasis en el siglo XV. En ella se hace referencia a la anatomía y etiología de la litiasis, la sintomatología y el pronóstico, las curas preventivas, la terapéutica y un último capítulo dedicado a las cualidades de los vinos españoles como remedio terapéutico. Aconseja muy especialmente en estos pacientes la ingesta de gran cantidad de líquidos y la utilización de laxantes [5].

A finales del siglo XVIII la talla vesical lateralizada era el único método de litotomía en uso, tanto en Francia como en Inglaterra. Excepcionalmente, para extraer la piedra de la vejiga, se usaba la talla suprapúbica imaginada por Pierre Franco un día en un paciente con un cálculo del tamaño de un huevo de gallina, pero esta técnica no se impuso hasta bien entrado el siglo XIX [6]. Así mismo, la mayoría de los cirujanos de la época opinaban que los cálculos renales no debían ser extraídos excepto cuando el absceso renal

## 1 Introducción

era evidente, en cuyo caso lo desbridaban para evitar la peritonitis. Paralelamente a la cirugía del siglo XVIII se desarrollan diversos intentos de disolución de los cálculos: el empleo de sales alcalinas obtenidas en la incineración de los sarmientos de las viñas ó el uso de carbonato potásico extraído de las cenizas del hogar.

Los mayores avances en la cirugía de la litiasis se producen bien entrado el siglo XX [7] y concluyen en los 80 con la introducción de las técnicas endourológicas, menos agresivas, como la ureteroscopia transuretral [8] y la nefrolitotomía percutánea [9, 10]. Pero, sobre todo, ha sido con la litotricia extracorpórea por ondas de choque cuando ha cambiado radicalmente el panorama del tratamiento del cálculo renal [11].

También en el siglo XX, paralelamente a los importantes avances quirúrgicos y técnicos que revolucionaron la forma de tratar las litiasis no expulsables, toman especial relevancia los estudios de la fisiopatología de la litiasis urinaria. En 1935 Wesson [12] identificó los "cristales y coloides" urinarios como componentes de los cálculos. William Ord [13], estudió la influencia de las sustancias coloidales en la orina demostrando que las variaciones en su cantidad producen inestabilidad y coalescencia de los cristales de oxalato cálcico y formación de cálculos. Ebstein y Nicolaier analizaron la importancia de la necrosis epitelial del riñón en la litogénesis distinguiendo entre cálculos primarios y secundarios [4]. Este relevante papel de los factores locales renales en la nucleación de los cálculos fue extensamente estudiado por Randall [14] que describió en 1937 las placas que llevan su nombre, consistentes en depósitos de calcio a nivel de los túbulos colectores. La presencia de concreciones en el epitelio de los fórnix caliculares fue atribuída por Carr a depósitos intralinfáticos [15].

En 1925 Felix Mandl, de Viena, fue el primer cirujano en extirpar un adenoma de paratiroides con mejoría clínica espectacular de la paciente [4].

La hipercalciuria como factor contribuyente en la formación de los cálculos fue definida por Flocks en 1939 [16]. Del mismo modo, la hipercalciuria del hiperparatiroidismo fue

identificada por Flocks en 1940 [17] y Albright en 1948 [18]. Cifuentes [19] y De Vries [20] sistematizaron los tratamientos alcalinizantes de la litiasis úrica. Paralelamente, el creciente interés por el estudio de los factores médicos y la prevención de la litiasis propició la creación de unidades y laboratorios especializados, siendo el pionero en nuestro país el de los doctores Cifuentes y Rapado, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, entre los años sesenta y setenta. Las numerosas aportaciones de Pack en la Universidad de Dallas (USA) podemos resumirlas en esta breve reseña histórica en la clasificación de las hipercalciurias de 1974 [21] y en la publicación del protocolo ambulatorio para el estudio de los litiásicos de 1980 [22].

A pesar de la antigüedad de la enfermedad, de los avances técnicos y del conocimiento que hemos comentado, persiste el verdadero problema de la urolitiasis que no es otro que su alta incidencia, morbilidad y recurrencia, con la importante carga personal, social y económica que éstas suponen. Por ello, es importante seguir avanzando en nuestros conocimientos sobre los factores etiológicos de la litiasis renal, que nos permitirán un mejor acercamiento a la evaluación, prevención y tratamiento de la misma.

### 1.3. Epidemiología de la litiasis renal

Son múltiples los estudios realizados para conocer la prevalencia, es decir, los individuos que en el momento del estudio tienen o han tenido problemas calculosos, y la incidencia, o casos nuevos que a lo largo del estudio pasan de estar sanos a enfermos, de la urolitiasis en la población general.

Globalmente, se considera que un 10% de la población mundial se encuentra afectada de esta enfermedad. Concretamente, en Estados Unidos se calcula que el riesgo de formar cálculos es mayor de un 12% en los hombres y superior al 6% en las mujeres. Se estima que el 12% de la población de la Unión Europea sufrirá a lo largo de su vida al menos

## 1 Introducción

un proceso relacionado con la litiasis [23, 24].

Dicha prevalencia varía dependiendo de factores como la edad, el sexo, el área geográfica, la etnia, estilo de vida o el tipo de litiasis [25]. El tipo de litiasis más frecuente en la actualidad es la oxalocálcica, tanto en países subdesarrollados como en los industrializados [26].

En nuestro país hay muy pocos estudios epidemiológicos sobre el tema. El estudio titulado “Urolitiasis en España” realizado por la Asociación Española de Urología (AEU) en 1986 puso de manifiesto que la prevalencia de la enfermedad en España (media de diferentes zonas) era del 4,16 %, afectando al varón en un 4,5 % y a la mujer en un 3,8 % [27]. Conte y cols. realizan en el año 1989 un estudio parecido en la Comunidad Balear, estimando una prevalencia de litiasis de 14,3 %, substancialmente mayor que en la Península Ibérica [28]. Más recientemente, Sánchez-Martín y cols. en 2007, revisan los datos originales sobre incidencia y prevalencia de la urolitiasis en nuestro país, calculando la media de estas. Así, se estima que la prevalencia actual de la litiasis en España es del 5,06 %, lo que supone un total de 2.233.214 casos en la actualidad [29].

Al igual que la prevalencia, la incidencia varía con la edad, sexo y raza. En el sexo masculino la incidencia es mayor a partir de los 20 años, y aumenta hasta los 60 años descendiendo posteriormente, mientras que en el femenino el pico de incidencia se da de los 20 a los 50 años. En España, la incidencia calculada en 1985 era del 0,27 %, por lo que cada año se manifiestan más de 100.000 nuevos casos de esta enfermedad [1, 27]. En el trabajo de revisión elaborado por Sánchez-Martín y cols. se estima que la incidencia actual en nuestro país es del 0,73 % lo que correspondería a 325.079 nuevos casos por año [29].

Tanto la incidencia como la prevalencia han aumentado a nivel mundial en las últimas décadas, y ello podría ser consecuencia del avance en las técnicas diagnósticas, los cambios a nivel nutricional, factores ambientales y/o a la falta de medidas preventivas contra

## 1 Introducción

la enfermedad litiásica. Así por ejemplo, en 20 años la incidencia de litiasis en Alemania ha aumentado del 0,54% al 1,47% y la prevalencia lo ha hecho del 4 al 4,7% [30].

En cuanto a la resolución de la litiasis, ésta se da de manera espontánea con la expulsión del cálculo en un 60-70% de los casos, mientras que el 30-40% restante requiere actuación urológica. Gracias a los avances terapéuticos de los que disponemos actualmente, de los pacientes que necesitan asistencia para la eliminación del cálculo, un 70% se resolverá mediante litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). El 30% restante se solucionará mediante la cirugía abierta o las técnicas endourológicas en las siguientes proporciones: 5% de cirugía abierta, 15% de nefrolitotomía percutánea y el 10% de ureterorenoscopia como indicaciones primarias. En el transcurso de estas últimas podrá requerirse de la LEOC como procedimiento secundario si quedan restos calculosos, igual que en los casos de restos de la litotricia, donde podrán aplicarse la ureteroscopia flexible o la cirugía percutánea renal [31, 32].

La litiasis es una enfermedad crónica de carácter recidivante. Se denomina recidiva litiásica a la formación de un nuevo cálculo de la misma composición que el precedente en el mismo riñón o el contralateral. Independientemente de su forma de resolución, la aparición de un nuevo cálculo si no se trata, se observa en porcentajes tan elevados como un 50% a los 5 años, un 60% a los 8 años y de hasta un 70% en plazos mayores de tiempo [1, 27, 33]. En nuestro país, el estudio epidemiológico de la AEU puso de manifiesto una tasa global de recidivas del 34,5%. Este hecho es debido a que en la mayoría de casos, pese a la expulsión/extracción del cálculo, persisten los factores causales de su formación. Por otro lado, los ensayos aleatorios en los que se incluyen grupos de tratamiento, han mostrado reducciones de la recidiva de más del 50% [27]. Estamos pues hablando, de una enfermedad con alta prevalencia e incidencia, alta morbilidad, altas tasas de recidiva pero a la vez, potencialmente tratable.

## 1.4. Etiopatogenia de la litiasis renal

La litiasis urinaria es consecuencia de la interacción de múltiples factores, por lo que no es posible plantear una teoría única que explique la formación de todos los tipos de cálculos. Dentro de estos factores, cabe destacar en primer lugar las alteraciones metabólicas, que conducen bien a una sobresaturación de los minerales urinarios litógenos o bien a trastornos del pH urinario. En segundo lugar coopera la ausencia o disminución de inhibidores de la cristalización y, en tercer y cuarto lugar la presencia de favorecedores de la cristalización (nucleantes heterogéneos) y anomalías anatómicas o morfológicas del tracto urinario, respectivamente.

### 1.4.1. Litogénesis urinaria

#### 1.4.1.1. Sobresaturación urinaria

La sobresaturación urinaria de los minerales litógenos es el primer acontecimiento y condición necesaria para la formación del cálculo. La sobresaturación es la fuerza que impulsa un cambio de sal disuelta a sólida. La fase de precipitación o disolución de una sal urinaria depende de su concentración. Cuando la concentración del compuesto se halla por encima de la constante de precipitación ( $K_p$ ), la solución está sobresaturada. Por el contrario, si la concentración de la sustancia es inferior a la constante de solubilidad ( $K_s$ ), la solución está infrasaturada. El punto en que se alcanza la saturación y empieza la cristalización se denomina constante de solubilidad termodinámica ( $K_{sp}$ ).

La constante  $K_{sp}$  es igual al producto de las concentraciones de los componentes químicos puros para los cuales los estados sólidos y soluble están en equilibrio. En aquellos casos en que la concentración de la sal es intermedia entre las constantes de precipitación  $K_p$  y de solubilidad  $K_s$ , la solución se denomina metaestable o de saturación inestable. La

orina es una solución metaestable en la que la concentración mineral de sus componentes (calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico, etc.) es inferior al producto de la formación de los precipitados minerales y a la vez superior al producto o constante de solubilidad. De este modo, cualquier agente nucleante puede llevar a la formación y precipitación de elementos cristalinos mínimos capaces de seguir creciendo. Por ejemplo, si el producto de las concentraciones de calcio y oxalato en orina es superior a la  $K_{sp}$  en agua, los cristales de oxalato cálcico precipitarán. A pesar de ello, la orina contiene sustancias inhibitoras de la cristalización que permiten que concentraciones de estos minerales por encima de la  $K_{sp}$  se mantengan en solución [34].

### 1.4.1.2. Nucleación y formación de cristales

La nucleación es la primera etapa en la formación de una fase sólida a partir de una disolución. Ésta puede ser producida por la misma sal que constituye la concreción, hablando en este caso de nucleación homogénea o bien, puede ser provocada por elementos distintos de la formación calculosa, hablando en este supuesto de nucleación heterogénea, que es la típica en los cálculos de oxalato cálcico.

La nucleación homogénea es un proceso poco probable ya que requiere de concentraciones muy altas de la sustancia, por el contrario la nucleación heterogénea es más sencilla ya que requiere sólo de la presencia de partículas sólidas preexistentes que sean capaces de atraer a su superficie a los elementos cristalinos, distintos de los del núcleo durante el crecimiento del cálculo. Estos núcleos ya existentes en orina puede ser detritus celulares, eritrocitos, cilindros urinarios u otros cristales de diferente composición. Otro proceso necesario para la formación de cálculos urinarios es el de la agregación o aglomeración. Esta se produce cuando hay núcleos de cristales en una solución acuosa de modo que colisionan debido a fuerzas eléctricas y/o químicas [34].



### 1.4.2. Retención de cristales

Las teorías fisicoquímicas anteriormente descritas explican la aparición de cristales en una solución estática. Pero, la orina no es una solución estática, ya que fluye de forma continua. Existen dos hipótesis que explican la retención de cristales una vez que este se encuentra situado en el túbulo colector renal. La hipótesis de la partícula libre y la de la partícula fija. La teoría de las partículas libres se basa en que la nucleación y el crecimiento de los cristales se produce en el túbulo colector de forma rápida cuando el cristal pasa por este tubo [35]. Esta hipótesis ha sido debatida por la escasez de tiempo existente para la formación de una masa cristalina lo suficientemente grande como para obstruir la luz, ya que la orina viaja del glomérulo al conducto colector en unos 5 minutos. Posteriormente Robertson estudió otros factores dinámicos que se producen en la orina y que podrían retrasar el paso de los cristales en el túbulo urinario sin poder rechazar del todo la hipótesis de las partículas libres. La teoría de la partícula fija, se basa en que los cristales se adhieren a estructuras subyacentes como las células del urotelio, para lo cual debería de haber una disminución o ausencia de la capa antiadherente de glucosaminoglicanos en dicha zona [36, 37].

### 1.4.3. Crecimiento del cálculo

El crecimiento del cálculo puede producirse como consecuencia del crecimiento de los propios cristales o por la agregación de los mismos. La agregación cristalina es el mecanismo más rápido y efectivo para el aumento de tamaño de una partícula y puede suceder de dos formas: los nuevos cristales se originan sobre las irregularidades del cristal original (aglomeración primaria), o por colisión de cristales en casos de abundante cristaluria (aglomeración secundaria). La primaria tiene un papel más relevante en los cálculos de oxalato cálcico.

#### 1.4.4. Inhibidores de la cristalización

Los inhibidores de la cristalización son sustancias que alteran el equilibrio metaestable o inestable que tienen las sales urinarias, dificultando su precipitación en condiciones de sobresaturación para una determinada sal. Esto explicaría que sujetos no litíasicos presentaran sobresaturación de sales litógenas sin llegar a formar cálculos.

El mecanismo de acción está relacionado con la unión del inhibidor a la superficie del cristal de dicha sal de modo que se altera su simetría, inhibiendo así, el crecimiento posterior. Además, muchos de estos inhibidores forman complejos con algunos iones implicados en la precipitación de modo que disminuye el grado de sobresaturación urinaria de dicho ión. En la actualidad se han identificado inhibidores de la formación de cristales de oxalato y fosfato cálcico pero no de los de urato.

Los principales inhibidores urinarios de la formación de cálculos de oxalato cálcico descritos hasta la actualidad, son: citrato, pirofosfato, magnesio, glicosaminoglicanos (condroitín sulfato, ácido hialurónico), glicoproteína de Tamm-Horsfall, fragmentos de RNA, nefrocalcina y fitato.

A grandes rasgos, el citrato forma complejos solubles con el calcio, el pirofosfato inhibe la nucleación heterogénea sobre el fosfato cálcico uniéndose a la superficie del cristal, el magnesio forma complejos más solubles con el oxalato que el calcio y, la nefrocalcina inhibe el crecimiento y la agregación cristalinas. La nefrocalcina y la proteína de Tamm Horsfall son dos glucoproteínas con un efecto inhibitorio muy fuerte sobre la formación de cristales de oxalato cálcico monohidrato [38]. Paradójicamente, algunas de estas sustancias, como las glucoproteínas y los glucosaminoglicanos, inhiben una fase de la formación de cristales a la vez que promueven otra. En el caso de la proteína de Tamm-Horsfall, ésta se comporta como inhibidor o promotor de la litogénesis en función del peso molecular, el estado de autoagregación y la concentración de citrato [39].

Robertson y cols., propusieron que la formación de los cálculos podría depender de un desequilibrio entre los inhibidores de la cristalización y la sobresaturación urinaria [40]. Debido al elevado número de inhibidores urinarios, es complicado determinar cuál de ellos es el más importante. A excepción del citrato y el fitato, los otros inhibidores no se emplean en la actualidad como tratamiento de la litiasis ya sea porque su efecto inhibidor es bajo o porque no se consigue alcanzar niveles en orina adecuados.

- Citrato

El citrato urinario actúa sobre la litogénesis de tres maneras distintas. Puede formar complejos con el calcio y disminuir así la sobresaturación urinaria del oxalato y fosfato cálcicos. A la vez, el citrato puede inhibir la cristalización de las sales de calcio así como aumentar el pH urinario dificultando la precipitación del ácido úrico [41].

El citrato puede formar complejos con el ion calcio de forma que disminuye el calcio libre reduciendo así la sobresaturación urinaria de compuestos como el oxalato y fosfato cálcicos.

El citrato se metaboliza a bicarbonato por lo que aumenta el pH urinario, siendo responsable de la disolución del ácido úrico y evitando la precipitación del mismo que podría actuar como nucleante heterogéneo del oxalato cálcico. Aún así, valores de pH superiores a 7 pueden producir insolubilidad de sales de fosfato cálcico y éstas comportarse como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico o formar cálculos por sí mismas [42].

El citrato a concentraciones elevadas puede actuar como inhibidor de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico y de la nucleación homogénea de los fosfatos. El citrato inhibe tanto la agregación como la formación de cristales de oxalato cálcico .

En general, las mujeres tienen más citrato urinario que los hombres. Existen numerosos estudios que demuestran que los pacientes litiasicos excretan cantidades menores en la orina que los sanos [43].

### ■ Fitato

Recientemente, se ha demostrado que el fitato, ácido myo-inositol-hexafosfato, actúa como un inhibidor muy potente de la cristalización de las sales de calcio, siendo su efecto inhibidor mucho mayor que el del citrato [44]. En estudios observacionales se ha demostrado una clara relación inversa entre la ingesta de este compuesto y el riesgo de formación de cálculos [45].

El fitato es un compuesto fosfórico que se encuentra en la sangre, orina y a nivel intracelular. También se encuentra en concentraciones elevadas en las semillas de cereales, legumbres y frutos secos, en forma de una sal insoluble conocida como fitina. Aparte del efecto inhibidor de la cristalización, se han descrito otros potenciales efectos beneficiosos sobre la salud como el de antioxidante, protector contra el cáncer, preventivo de las calcificaciones patológicas e hipocolesterolemizante [46].

Grases y cols., demuestran también que los niveles de fitato urinario en pacientes litiásicos son significativamente menores que los de los controles sanos, y que el consumo de fitato aumenta la capacidad inhibitoria de la orina de los enfermos litiásicos sin que se alteren el resto de parámetros urinarios, ya que no modifica el pH urinario [47, 45].

### ■ Pirofosfato

Fue el primer inhibidor de la cristalización del oxalato y fosfato cálcicos identificado en la orina. Con todo, mientras algunos autores hablan de que el pirofosfato es uno de los inhibidores más potentes de la precipitación del oxalato y fosfato cálcicos, otros lo contradicen al no demostrar tal efecto [48]. Existen trabajos que demuestran niveles urinarios menores de pirofosfato en litiásicos. También, estudios recientes demuestran que el pirofosfato es el inhibidor natural más efectivo de la nucleación de hidroxapatita y presenta un efecto sinérgico con el fitato en la inhibición de la nucleación de brushita y con el citrato en la inhibición de la nucleación de hidroxapatita [49, 45].

- Magnesio

Existen múltiples estudios donde se evalúa el efecto del magnesio sobre la formación de cálculos de oxalato cálcico siendo los resultados contradictorios. Algunos autores afirman que actúa como inhibidor de la cristalización del oxalato cálcico y otros lo niegan . Otros estudios demuestran que el magnesio sólo actúa como inhibidor a concentraciones superiores a las encontradas habitualmente en la orina [48].

### 1.4.5. Promotores de la cristalización

Entre los promotores o favorecedores de la precipitación de cristales en orina cabe destacar el componente orgánico de los cálculos o matriz. Ésta es muy variable y en la mayoría de los cálculos no alcanza el 3% de los mismos [50, 51], aunque puede llegar al 65% de matriz cuando existe infección urinaria asociada [52]. El papel de la matriz en la litogénesis no está todavía suficientemente aclarado.

El urato monosódico actúa como promotor de la litiasis de oxalato cálcico al absorber los glucosaminoglicanos [53].

Cambios en el pH urinario también favorecen o inhiben la producción de los distintos tipos de cálculos. Un ejemplo sería el del ácido úrico o el de la cistina ya que ambos precipitan en un ambiente ácido y se solubilizan al alcalinizar la orina.

### 1.4.6. Anomalías anatómicas del tracto urinario

#### 1.4.6.1. Anomalías microscópicas

- Placa de Randall

Randall en los años 40 descubrió depósitos de calcio a nivel de la papila renal en casi un 20% de los 1000 riñones de cadáver que estudió. A estos depósitos les llamó placas

y lanzó la hipótesis de que estas podrían ser el lugar donde se originan los cálculos de oxalato cálcico [14].

Posteriormente, grupos como el de Kuo y Evan demuestran que la hipótesis de Randall se cumple en las biopsias papilares de pacientes con litiasis oxalocálcica y que estas placas se originan en el asa delgada de Henle y desde allí se expanden hacia el urotelio [54]. Incluso, existen estudios recientes en los que se habla de que todos los cálculos de oxalato cálcico, ya sean papilares o de cavidad, tendrían su origen en la placa de Randall [55]. También Kuo y sus colaboradores muestran que el crecimiento de estas placas es mayor cuanto mayor es la excreción urinaria de calcio, y menor el del volumen y el pH urinario [56].

Recientemente se han evaluado mediante tomografía computarizada las características radiográficas de las papilas renales de pacientes litiásicos, demostrando que las unidades Hounsfield de las papilas son significativamente mayores en pacientes litiásicos que en sus controles, de modo que ése podría ser un dato extremadamente útil para el manejo de estos pacientes [57].

- Lesión intravascular

Existe también la teoría de que los cálculos se forman a partir de lesiones microvasculares en la papila renal con posterior revascularización, de modo que se produce una reacción parecida a la de la aterosclerosis. Así, la calcificación que se forma sería el origen del cálculo. De todos modos, esta teoría no ha sido aún demostrada [34, 58].

- Lesión epitelial por estrés oxidativo

Otra teoría sobre la formación de cálculos es la de la lesión tisular producida por enzimas urinarios secundarios a la exposición de oxalato y/o oxalato cálcico. Dichos enzimas serían responsables de producir estrés oxidativo y secundariamente lesión renal e inflamación. Varios estudios con modelos animales han demostrado que los tratamientos con

antioxidantes o radicales libres reducen significativamente el depósito de cristales de oxalato cálcico en el riñón. De este modo se abre un abanico de posibilidades terapéuticas a estudio para reducir la recurrencia de la enfermedad litiásica [59].

### 1.4.6.2. Anomalías macroscópicas

Determinadas anomalías del tracto urinario, ya sea congénitas o adquiridas, favorecen el éstasis urinario y secundariamente la formación de cálculos. El riñón en herradura [60], la estenosis de la unión pieloureteral [61], el divertículo calicular [62], el megauréter, el ureteroceles, la hidronefrosis o el riñón en esponja medular forman parte de este conjunto de anomalías [63]. Todas ellas tienen en común impedir el transporte adecuado de la orina con estancamiento de la misma y como consecuencia retención de cristales y aumento del riesgo de infección urinaria. Además, si a este tipo de anomalía se le asocia una alteración metabólica urinaria, aumenta la probabilidad de formación de un cálculo [64].

## 1.5. Tipos de cálculos urinarios

### 1.5.1. Métodos analíticos

Los cálculos urinarios pueden analizarse por distintos métodos. Los más utilizados por su accesibilidad son: la inspección óptica, el análisis químico, el examen con microscopio estereoscópico o lupa episcópica y la espectrografía de infrarrojos. Otros métodos como el examen con microscopio electrónico directo o por barrido, la termogravimetría o la difracción de rayos X se utilizan poco en la práctica clínica diaria. No existe una técnica analítica que por sí sola nos dé información completa de la composición y estructura de los cálculos, por lo que es necesario utilizar dos o más métodos para lograrlo [65].

#### **1.5.1.1. Inspección óptica**

La inspección óptica o examen externo del cálculo aporta gran información del mismo.

El aspecto de su superficie y su forma (lisa, rugosa, redondo, papilar, uniforme) nos puede ayudar a tener una aproximación de si se trata de un cálculo puro o mixto.

El color puede orientarnos cuando se trata de un cálculo de cistina o ácido úrico. En los restantes, el color depende de la velocidad de crecimiento, cuanto más lenta más oscuro.

Al igual que la coloración más oscura, la dureza del cálculo es directamente proporcional a la lentitud de crecimiento.

#### **1.5.1.2. Análisis químico**

Es el método que se utilizaba más comunmente a principios del siglo XX. En la actualidad se continua usando en algún laboratorio clínico ya que es un método barato y simple.

Consiste en triturar el cálculo mediante un mortero (mortero de ágata) para obtener un polvo que se mezclará con diversos reactivos químicos para determinar la composición y cantidad de los elementos que conforman el cálculo. El problema de este método es que no permite diferenciar entre el oxalato cálcico dihidrato del monohidrato, ni las distintas clases de fosfato.

#### **1.5.1.3. Examen con microscopio estereoscópico**

Complementa al examen visual ya que nos da también información morfológica de la superficie externa y del corte. Es muy útil para seleccionar los fragmentos secundarios al tratamiento con litotricia, para ser analizados con otras técnicas. Con este sistema es fácil de diferenciar, en aquellos cálculos no fragmentados, si se trata de un cálculo papilar o no .



#### 1.5.1.4. Corte en lámina delgada

Método que permite estudiar la composición interna del cálculo o de cualquier fragmento. Para ello, se secciona una lámina del cálculo o fragmento y se aplica un polvo abrasivo para dejar la superficie bien lisa. Posteriormente, se adhiere la lámina a un portaobjetos con ayuda de alguna resina transparente. El resultado final es que disponemos de un registro morfológico permanente y de fácil accesibilidad.

#### 1.5.1.5. Espectrografía de infrarrojos

La técnica de la espectrografía infrarroja permite determinar cuál es el componente mayoritario del cálculo, complementando de este modo la información aportada por el microscopio estereoscópico. Es un método rápido y muy preciso, con la ventaja de que permite analizar muestras muy pequeñas. Para ello, una porción del cálculo debe ser desecado y triturado en un mortero de ágata para reducirlo en polvo fino que se mezclará con bromuro potásico (actúa como diluyente). La mezcla debe comprimirse en una prensa hidráulica para obtener una pastilla que se colocará en la celda del espectrógrafo. La radiación infrarroja penetra en la muestra produciendo un desequilibrio interno de las moléculas presentes, lo que produce una energía que es absorbida por el espectrógrafo. El espectro obtenido refleja la absorción de las radiaciones infrarrojas por una sustancia determinada. Una vez obtenido el espectro de absorción del cálculo, este se compara con los espectros de las sustancias patrón de los principales componentes del cálculo [66].

#### 1.5.1.6. Otros métodos analíticos

**Difracción de rayos X** Es el método más preciso de todos aunque su elevado coste es el responsable de que no se utilice en la práctica clínica diaria. El cálculo triturado se somete a la acción de un haz de rayos X que al llegar a la superficie del cristal es

reflejado y posteriormente registrado. El registro obtenido se compara con los registros de sustancias patrón conocidas.

**Termogravimetría** Consiste en medir el peso del cálculo de forma gradual mientras lo sometemos a un calentamiento progresivo hasta obtener temperaturas de 1000 °C. Ya que cada mineral pierde peso a una temperatura determinada, con este proceso podremos saber la composición del cálculo.

**Microscopia electrónica.** Es una técnica poco utilizada en la práctica clínica diaria. Con ella se puede obtener una visión más amplia del cálculo que con el microscopio de luz polarizada, de manera que se puede ver como se relacionan los microcristales en el núcleo del cálculo. Tan solo se utiliza en casos especiales en los que se requiere de una información más completa del cálculo.

### 1.5.2. Clasificación y alteraciones metabólicas asociadas

El estudio de la composición de los cálculos renales mediante las técnicas descritas en el anterior apartado, han permitido obtener información de gran valor sobre los mecanismos responsables de su formación. Siguiendo a Grases y cols. los cálculos urinarios pueden clasificarse de una forma simple por su composición química y estructura como se muestra en la figura 1.1 con sus correspondientes porcentajes de frecuencia de presentación (Figura 1.1) [67].

Cuando se correlacionan los diferentes tipos de cálculos con las anomalías metabólicas observadas pueden inferirse consideraciones de orden bioquímico e incluso terapéutico, como se resume a continuación:

1. Cálculos de oxalato cálcico dihidrato. Son los más frecuentes (34%) y se asocian principalmente a hipercalciuria, hipocitraturia y pH alcalino (>6.0). Aparte de las

## 1 Introducción

Figura 1.1: Clasificación de los cálculos renales según Grases y cols [67].

OXALATO CALCICO DIHIDRATO	34%
OXALATO CALCICO MONOHIDRATO NO PAPILAR	17%
OXALATO CALCICO PAPILAR	13%
MIXTOS HIDROXIAPATITA Y OXALATO CALCICO DIHIDRATO	11%
HIDROXIAPATITA	7%
ESTRUVITA	4%
BRUSHITA	0,6%
ACIDO URICO	8%
CISTINA	1%
MEDICAMENTOSOS Y RAROS	2%

medidas generales de aumento de la diuresis y restricción sódica el tratamiento farmacológico irá dirigido a corregir estas alteraciones mediante la utilización de diuréticos tipo tiazida y sales de citrato.

2. Cálculos de oxalato cálcico monohidrato. Su frecuencia es similar a los anteriores (30%) pero con dos variantes: los cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar formados en alguna zona dañada del urotelio de la papila renal y que pueden acompañarse de déficits de inhibidores como el citrato y  $\text{pH} > 6.0$ . Y la otra variante, los cálculos de oxalato cálcico monohidrato no papilar formados en cavidades renales con drenaje urinario enlentecido. Pueden acompañarse de déficits de inhibidores como el anterior y el pH será superior a 6 si se acompañan de hidroxapatita o inferior a 5.5 si el acompañante es ácido úrico. En ambos casos el tratamiento médico deberá ir orientado a corregir el déficit de inhibidores con sales de citratos y/o la alteración del pH cuando exista.
3. Cálculos mixtos de oxalato cálcico dihidrato y hidroxapatita. Constituyen un 11% del total de los cálculos. Las alteraciones urinaria detectadas incluyen hipercalcemia, pH urinario  $> 6.0$  e hipocitraturia.
4. Cálculos de hidroxapatita (7%) que se acompañan de déficit de citrato y pH urinario superior a 6.
5. Cálculos de estruvita (4%). En este tipo de cálculos el principal factor etiológico es la infección por gérmenes ureolíticos. Por tanto, el tratamiento deberá ir dirigido

## 1 Introducción

a corregir la infección según los antibiogramas seriados de que dispongamos y, en paralelo, neutralizar el efecto de la ureasa mediante ácido acetohidroxámico a dosis de 375-750 mg al día. No debe olvidarse, de todas formas, que la mitad de litiasis infectivas se acompañan de una hipercalciuria que también requerirá de vigilancia y eventual tratamiento.

6. Cálculos de brushita (0,6%). Esta litiasis, poco frecuente, puede acompañarse de  $\text{pH} > 6.0$  y déficit de inhibidores de la cristalización. De todas formas, no pueden sacarse conclusiones de cara a una pauta terapéutica precisamente por su escasa frecuencia.
7. Cálculos de ácido úrico puro (8%), se acompañan de orinas ácidas ( $\text{pH} < 5.5$ ) y de hiperuricosuria con o sin hiperuricemia. En este caso el tratamiento incluye tanto la disolución de los cálculos ya formados como la prevención de la recidiva. La ingestión de líquidos que asegure una diuresis superior a 2 litros al día debe contribuir también a la alcalinización urinaria (aguas bicarbonatadas), dieta pobre en purinas y proteínas. El tratamiento medicamentoso deberá asegurar la alcalinización manteniendo el  $\text{pH}$  de la orina entre 6.5-7 y asociando alopurinol en los casos de hiperuricemia/hiperuricosuria.
8. Cálculos de cistina (1%). Se caracterizan por la presencia de grandes cantidades de los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina en orina y orinas muy ácidas ( $\text{pH} < 5.5$ ). El tratamiento médico debe ir dirigido a disminuir la saturación urinaria de cistina (aumentando su solubilidad o reduciendo su concentración). Para ello deben asegurarse ingestas suficientes de agua (mejor alcalinas) día y noche suficientes para obtener diuresis superiores a 2500 cc. La alcalinización urinaria a  $\text{pH}$  igual o superior a 7.5 puede conseguirse mediante sales de citrato potásico (60-90 mEq al día) asociadas a 1 comprimido de 250 mg de acetazolamida al acostarse, o bicarbonato sódico 1-2 gr cada 4-6 horas. Además deben administrarse anticis-

tinúricos según tolerancia como la d-penicilamina o la tiopronina, recordando la utilidad del captopril en hipertensos.

## 1.6. Alteraciones bioquímicas en la litiasis oxalocálcica

Aunque a continuación se describen los trastornos bioquímicos más frecuentes en este tipo de cálculos de forma separada, la mayoría de las veces estas alteraciones coexisten en un mismo paciente.

### 1.6.1. Hiper calciuria

Se define como la excreción de más de 4 mg de calcio por Kg de peso corporal al día. Está presente en el 30-60% de los pacientes con litiasis de oxalato cálcico. Favorece la formación de este tipo de cálculos, ya que aumenta la sobresaturación de calcio en la orina y crea complejos con inhibidores como el citrato y los glucosaminoglicanos impidiendo su acción.

Se han descrito tres tipos de hiper calciuria: la absorbiva (por aumento de la absorción intestinal de calcio), la renal (por un excesivo filtrado de calcio por parte del riñón) y la reabsortiva (por aumento de la reabsorción ósea). A pesar de ello, el 50% de los pacientes con litiasis oxalocálcica y niveles de calcio en orina elevados, presentan hiper calciuria idiopática. Existe controversia en si este último tipo de hiper calciuria es debido a un defecto genético o a la co-existencia de factores nutricionales y ambientales [21, 68].

### 1.6.2. Hipercalcemia

Alteración bioquímica frecuente cuando se asocia la enfermedad litiásica y el hiperparatiroidismo primario. Esta enfermedad debe sospecharse ante cualquier paciente litiásico con niveles de calcio sérico cerca o por encima del límite superior de la normalidad.

Otras causas de hipercalcemia en el paciente litiásico pueden ser: la producida por una enfermedad tumoral maligna (debido a la secreción por parte del tumor de una sustancia parecida a la paratohormona), la sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas, el hipertiroidismo (por la estimulación de la resorción ósea producida por las hormonas tiroideas), la inmovilización (por aumento del recambio óseo) y la producida por fármacos como las tiazidas [69].

### 1.6.3. Hiperoxaluria

Alteración que puede presentarse del 0,3 al 50% de los pacientes con litiasis de oxalato cálcico. Se han descrito tres tipos de hiperoxaluria: la primaria por un defecto genético que aumenta el oxalato producido por el hígado, la entérica secundaria a la malaabsorción de los pacientes con intestino corto y la idiopática que es la forma más leve y es secundaria a un aumento del transporte de este promotor por parte de los eritrocitos [69].

### 1.6.4. Hiperuricosuria

El ácido úrico a concentraciones elevadas puede formar núcleos que favorecen la cristalización del oxalato cálcico o bien disminuir la actividad de los inhibidores urinarios.

Se han observado niveles más altos de uricosuria en pacientes con litiasis de oxalato calcico que en pacientes sanos. La causa se atribuye a un consumo excesivo de proteínas en la dieta [69].