



Introducción

La litiasis renal es una patología muy frecuente. En Estados Unidos tiene una prevalencia de 11% en hombres y 5.6% en mujeres; Se han publicado valores similares en otros países. A su vez, esta prevalencia muestra un incremento en los últimos años.

Tiene una recurrencia de 40% a los 5 años, 50% a los 10 años y 75% a los 20 años. Representa un costo en salud superior a 5000 millones de dólares anuales en Estados Unidos.

Litogénesis

La formación de cálculos implica la cristalización de minerales en tejidos o líquidos corporales. Se inicia con la nucleación, facilitada por la presencia de distintas impurezas de la orina, junto con matriz orgánica. Sobre este núcleo se produce la adsorción de cristales, que, según las condiciones de sobresaturación, continuarán agregándose para permitir el crecimiento del cálculo, que quedará "atrapado" en la vía urinaria.

La orina es una solución que contiene distintos iones y moléculas. Según su concentración (o específicamente, su actividad), se encontrarán disueltas, si esa concentración es inferior a su producto de solubilidad (la concentración a la cual los componentes disueltos están en equilibrio y no forman cristales), o bien comenzarán a precipitar cuando se ha superado el producto de formación.

La actividad de los distintos iones está influenciada por la presencia de otros iones, la temperatura, y otras condiciones de la solución. Cuando la concentración es superior al producto de solubilidad, pero inferior al de cristalización, se habla de una solución metaestable, que es donde se encuentran habitualmente los distintos componentes de los cálculos renales en la orina. Existe un balance precario entre las fuerzas que aceleran el proceso de formación y aquellas que lo inhiben. Los componentes principales de los cálculos renales son el oxalato de calcio (OxCa), el fosfato de calcio (CaP) y el ácido úrico (AU).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	28/11	13/12

Calcio

La hipercalcemia idiopática se define como la excreción urinaria de calcio superior a 200 mg/día, bajo una dieta restricta en calcio, sodio y proteínas animales.

Clásicamente se diferenciaban 3 tipos:

- Absortiva: es la forma más frecuente. Existe aumento de la absorción intestinal de calcio, aparentemente en el yeyuno
- Renal: disminución de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado proximal
- Resortiva: hiperparatiroidismo primario (80% a 85% por adenomas); entre el 4% y el 15% presentan litiasis.

La hipercalcemia idiopática es una anomalía hereditaria del metabolismo del calcio. Se han descrito diversas alteraciones genéticas asociadas con hipercalcemia. Cerca del 50% de los pacientes tiene antecedentes familiares de nefrolitiasis. A su vez, intervienen factores dietéticos, como el consumo elevado de proteínas animales y de sal.

Oxalato

La hiperoxaluria se define con la excreción urinaria de oxalato superior a 45 mg/día. El OxCa se encuentra en el 70% a 80% de los cálculos renales. Según su mecanismo de producción, la hiperoxaluria se puede clasificar en 3 tipos:

- Por aumento de la producción: error congénito del metabolismo (primaria)
- Por incremento del sustrato: dieta rica en oxalatos
- Por aumento de la absorción intestinal

Se señala que *Oxalobacter formigenes* es un germen gramnegativo anaerobio, de la flora intestinal, que utiliza el oxalato como fuente de energía. Este microorganismo degrada el oxalato de la dieta y aumenta su secreción intestinal. Su presencia se asocia con menor riesgo litogénico.

Fosfato

El 85% del fosfato se encuentra en el tejido óseo, y sólo un 1% en el agua extracelular. Constituye el 10% de los cálculos y se encuentra también en un 30% de los de OxCa.

El pH alcalino de la orina facilita la formación de litos de CaP (por su disociación en fosfato dibásico, afín con el Ca). Tiene un importante papel en la iniciación de la formación de los cálculos de calcio: el fosfato que alcanza la porción delgada del asa descendente de Henle, aumenta su concentración a medida que se reabsorbe el agua, se combina con el calcio y precipita. Es atraído por la membrana basal rica en mucopolisacáridos y la

atraviesa migrando a través del intersticio hacia la papila (placas de Randall). Cuando se expone a la orina supersaturada, facilita la nucleación del OxCa y la consecuente formación y crecimiento de los cálculos.

Acido Úrico

La litiasis por AU depende de la presencia de 3 factores:

- Volumen urinario bajo
- pH urinario ácido
- Hiperuricosuria (mayor de 600 mg/día)

En la mayoría de los casos la etiología es idiopática. Sin embargo, la obesidad, el síndrome metabólico, la insulinoresistencia y la diabetes tipo 2 producirían una alteración en la amoniogénesis renal y una orina excesivamente ácida. En una orina con pH superior a 5.5, sería un factor de riesgo para la litiasis por OxCa, aunque está en discusión.

Otros Factores

- Hipocitraturia (< 320 mg/día): el citrato de potasio es un inhibidor de la nucleación y crecimiento del CaP. Puede deberse a acidosis tubular renal distal, diarrea crónica, uso prolongado de tiazidas, infección urinaria, etc.
- Infección urinaria: las bacterias productoras de ureasa producen daño en el urotelio, hiperosmolaridad, floculación de distintos compuestos orgánicos y mucoproteína, que sirven de matriz donde se van produciendo depósitos de Ca, P, Mg y NH₄.
- Cistinuria: se produce por una alteración autosómica recesiva del transporte de aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina, arginina). El aumento de la excreción renal de cistina, que es poco soluble en la orina, lleva a la formación de cálculos.

<i>Clínica</i>	
Sintomática: cólico renal, hematuria, infección urinaria	Asintomática: microhematuria, hallazgo en estudio por imágenes
Condiciones asociadas con nefrolitiasis: enfermedades intestinales, gota, acidosis tubular renal, diabetes, obesidad, inmovilización, deshidratación	
A su vez, la nefrolitiasis es un factor de riesgo para osteoporosis y fracturas óseas, sobre todo en hombres. La baja mineralización ósea está presente tanto en sujetos litiasicos con hipercalciuria como con normocalciuria	

Diagnóstico

Si existen dudas, debe confirmarse la litiasis por tomografía computada. Asimismo, si se cuenta con un lito (eliminado en forma espontánea o quirúrgica) debe enviarse a analizar.

Por otra parte, los estudios metabólicos deben realizarse, preferentemente, 8 semanas luego de un cólico o de un procedimiento urológico. Deben realizarse, por lo menos, 2 determinaciones, bajo la dieta habitual:

- Sangre:
 - creatinina
 - calcio total e iónico
 - ácido úrico
 - fósforo
 - ionograma
- Orina:
 - pH en orina recién emitida, preferentemente con un pHmetro.
 - sedimento
 - presencia de cistina
- Orina de 24 horas
 - volumen > 1.5 litros/día
 - calciuria: valor normal < 300 mg/día (hombre) ó 220 mg/día (mujer)
 - oxaluria: valor normal < 40 mg/día
 - fosfaturia: valor normal 500 a 1500 mg/día
 - uricosuria: valor normal < 800 mg/día (hombre) ó 750 mg/día (mujer)
 - citraturia: valor normal > 450 mg/día
 - magnesiuuria: valor normal > 50 mg/día
 - natriuria < 150 mEq/día
 - urea (ingesta proteica) 1 g/kg/día

Tratamiento Médico

Dieta

<i>Hiper calciuria</i>	Hiposódica, sin restringir el calcio Reducir las proteínas animales
<i>Hiperuricemia</i>	Reducir la ingesta de purinas
<i>Hiperoxaluria</i>	Reducir ingesta de oxalato Evitar suplemento de vitamina C
<i>Hipocitraturia</i>	Aumentar consumo de frutas y verduras
<i>Bajo volumen urinario</i>	Líquido suficiente para diuresis > 2.2 L/día



Citrato de Potasio

En los pacientes con hipocitraturia y/o litiasis por ácido úrico, esta terapia corrige el perfil metabólico y disminuye la formación de cálculos en un 98% de los casos. También disminuye la nucleación y crecimiento de los cálculos de CaP.

La dosis es entre 30 y 80 mEq/día. Debe obtenerse un pH urinario superior a 6.1, pero inferior a 7. Hay estudios que demuestran que el tratamiento se asocia con un balance positivo de calcio con mejoría de la mineralización ósea. La alcalinización reduciría la calciuria y estimularía a los osteoblastos.

Tiazidas

Actúan bloqueando la bomba Na-Cl en el túbulo distal; disminuyen la excreción de calcio, siempre y cuando se restrinja la ingesta de sodio. Aparentemente aumentan la excreción de magnesio y, con el uso prolongado, disminuyen la de oxalatos. Parecerían ser efectivas para reducir el riesgo de recurrencia, aún en ausencia de hipercalciuria.

En la mayoría de los trabajos publicados, las dosis de hidroclorotiazida son iguales o superiores a 50 mg/día, pero se recomienda utilizar dosis más bajas para disminuir los efectos adversos (hipopotasemia, hiperglucemia, hiperuricemia, etc.) El tratamiento con tiazidas produce significativo incremento de la mineralización ósea y disminuye el riesgo de fracturas. Parecería ser que, además de su efecto sobre la calciuria, estimula la producción de osteocalcina y la actividad y proliferación de los osteoblastos, con reducción de la diferenciación de los osteoclastos.

Alopurinol

Está indicado en la litiasis por ácido úrico y en la atribuida a OxCa asociada con hiperuricosuria. La dosis es de 300 mg/día.

Oxalobacter Formigenes

Se ha utilizado el aporte exógeno del germen para tratar, con éxito, la hiperoxaluria primaria. Podría utilizarse también en los formadores de cálculos por OxCa, pero se encuentra en una fase aún incipiente y aún no hay evidencia que respalde su uso.



Bibliografía

1. Resnick and Pack. Urolithiasis, a Medical and Surgical Reference. Edit. Sanders.
2. Worcester E, Coe F. Calcium Kidney Stones. NEJM 2010; 363: 954-63
3. Taylor E, Curham G. Demographic, Dietary, and Urinary Factors and 24-h urinary Calcium Excretion. Clin J Am Nephrol 2009; 4: 1980-1987.
4. Edvardsson V, Indridason O, Haraldsson G, Palsson R. Temporal Trends in the incidence of Kidney Stone Disease. Kidney Int 2012; 83: 146-152
5. Bansal A, Hui J, Goldfarb D. Asymptomatic Nephrolithiasis Detected by Ultrasound. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 680-684
6. Pak C, Sakhaee K, Moe O, Poindexter J, Adams-Huet B. Defining Hypercalciuria in Nephrolithiasis. Kidney Int 2011; 80: 777-782.
7. Frick K, Bushinsky D. Molecular Mechanisms of Primary Hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1082-1095.
8. Moe O, Bonny O. Genetic Hypercalciuria. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 729-745
9. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. NEJM 2011; 365: 2389-97.
10. Prié D, Friedlander G. Genetic Disorders of Renal Phosphate Transport. NEJM 2010; 362: 2399-409.
11. Goldfarb D. A Woman with Recurrent Calcium Phosphate Kidney Stones. Clin J Am Nephrol 2012; 7: 1172-1178.
12. Sakhaee K. Recent Advances in the Pathophysiology of Nephrolithiasis. Kidney Int 2009; 75: 585-595.
13. Curhan GC, Taylor EN. 24-h Uric Acid excretion and the risk of kidney stones. Kidney Int 2008; 73: 489-496.
14. Ivanovski O, Druke T. A new era in the treatment of calcium oxalate stones? Kidney Int 2013; 83: 998-1000.
15. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Honow R, Von Unruh F, Hesse A. The Role of Oxalobacter Formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. Kidney Int 2013; 83: 1144-1149.
16. Kaufmann D, Kelly J et al. Oxalobacter Formigenes May Reduce the risk of Calcium Oxalate Kidney Stones. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1197-1203.
17. Sakhaee K, Maalouf N, Kumar R, Pasch A, Moe O. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. Kidney Int 2011; 79: 393-403.
18. Letavernier E, Traxer O et al. Determinants of Osteopenia in Male Renal-Stone-Disease with idiopathic Hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1149-1154.
19. Pasch A, Frey F et al. PTH and 1.25 vitamin D response to a low-calcium diet is associated with bone mineral density in renal stone formers. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2563-2570.
20. Leaf D, Korets R et al. Effect of VitminD Repletion on Urinary Calcium Excretion among Kidney Stones Formers. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 829-834.



Litiasis Renal

Revisión: 0 – Año 2013

Dra. S. Russomando

Página 7 de 7

21. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int* 2006; 70: 835-839.
22. Coe F, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-Based Treatment of idiopathic Calcium Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2083-2092.
23. Moe O, Oearle M, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011; 79: 385-392.
24. Reilly O, Peixoto A, Desir G. The evidence-Based Use of Thiazide Diuretics in Hypertension and Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1893-1903.
25. Hoppe B, Beck B et al. Oxalobacter Formigenes: a potencial tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006; 70: 1305-1311.