

**FACTORES DE RIESGO PARA LITIASIS DE VÍAS URINARIAS EN PACIENTES
QUE ACUDEN AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
ERASMO MEOZ: JULIO DE 2016 A ENERO DE 2017**

Asesor Metodológico: María Victoria Figueroa Ramírez.

Asesor Científico: Nelson Mejías Álvarez

Autores:

JHONATAN ALEXANDER DUARTE MANTILLA

OSCAR ALFONSO PINTO CASCAVITA

LUIS FERNANDO RAMIREZ MORA

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD, PROGRAMA DE MEDICINA
ELECTIVA E INVESTIGACIÓN
CÚCUTA 2017**

**FACTORES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DE LITIASIS RENAL EN
PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ ENTRE JULIO DE 2016 A ENERO DE 2017**

Estudiantes:

JHONATAN ALEXANDER DUARTE MANTILLA

OSCAR ALFONSO PINTO CASCAVITA

LUIS FERNANDO RAMIREZ MORA

**Asesor científico: NELSON MEJIAS (médico especialista en medicina familiar,
subespecialidad en nefrología)**

**Asesor metodológico: MARÍA VICTORIA FIGUEROA RAMÍREZ (maestría en
educación, especialización en pedagogía para la docencia universitaria, pregrado
Bacteriología)**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD, PROGRAMA DE MEDICINA
ELECTIVA E INVESTIGACIÓN
CÚCUTA 2017**

Contenido

Titulo:.....	¡Error! Marcador no definido.
1. Problema	¡Error! Marcador no definido.
1.1. Planteamiento del problema.....	¡Error! Marcador no definido.
1.3 Justificación	¡Error! Marcador no definido.
1.4 Objetivos	¡Error! Marcador no definido.
1.4.1Objetivo general.....	¡Error! Marcador no definido.
1.4.2Objetivos específicos	¡Error! Marcador no definido.
2. Marco referencial	¡Error! Marcador no definido.
2.1 Antecedentes	¡Error! Marcador no definido.
2.2 Marco teórico	¡Error! Marcador no definido.
3. Materiales y métodos.....	53
4. Resultados	57
5. Discusión.....	74
6. Conclusiones.....	76
Referencias.....	78

1. Definición del problema:

1.1 Planteamiento del problema:

La litiasis renal es una enfermedad que se caracteriza por la formación de cálculos en el sistema urinario. Su principal manifestación es la crisis renoureteral aguda (cólico nefrítico), la cual es causada por el desplazamiento de dichos cálculos a través de la vía urinaria, donde generan obstrucciones. La ausencia de resolución de la obstrucción en un periodo de tiempo determinado puede generar el establecimiento de un deterioro de la función renal, que en circunstancias concretas progresa hacia la insuficiencia renal crónica (Dos Santos, Gómez y Burgos, F. J. 2005). La litiasis renal constituye la tercera patología urológica más frecuente, superada únicamente por las infecciones y la patología prostática (Sarroca, Míriam; Arada, Ana 2015). En el 2007 Curhan, Gary et al calcularon que el riesgo de desarrollar nefrolitiasis en Estados Unidos era del 12% en hombres y 6% en mujeres. En otro estudio (Scales, Charles Et al, 2012) se estableció que la prevalencia de la litiasis renal en Estados Unidos era de 8.4% y se calculó que en promedio 1 de cada 11 personas reportaron haber sufrido de cálculos alguna vez en su vida. Adicionalmente desde 1980 la incidencia y prevalencia de la enfermedad muestran un comportamiento ascendente, principalmente en países industrializados como España, Alemania, Japón, Estados Unidos y Suecia. Se estima que en países desarrollados la litiasis renal afecta alrededor del 10% de la población (Daudon, M. 2005), lo que representa un costo anual aproximado para el sistema de salud de dos mil millones de dólares solo en Estados Unidos (Lieske, John C. 2014).

En Latinoamérica, un estudio realizado en Argentina afirma que existe una prevalencia de 4.3% para los hombres, un 3.6% para las mujeres en la ciudad autónoma de Buenos Aires (Armando L. Negri, 2013, P. 1), y se menciona que las personas que trabajan en ambientes muy calurosos están en mayor riesgo de formar cálculos renales. En lo buscado, no se encontraron datos claros y confiables acerca de la epidemiología de la enfermedad en Colombia.

Aunque tampoco se encontraron datos acerca de la enfermedad en el departamento Norte de Santander, se ha podido apreciar que la litiasis renal es una de las patologías por las que se consulta más frecuentemente en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz, tanto por un primer episodio como por episodios recurrentes. Esta recurrencia podría estar relacionada con factores de riesgo que predisponen al desarrollo de litiasis renal, entre los que se incluyen condiciones hereditarias (Edvardson, Vidar et al. 2013), comorbilidades como gota (Roughley, Matthew et al. 2015), diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial y problemas cardiovasculares; así como una mayor ingesta de proteínas de origen animal, comidas ricas en sodio (Romero, Victorano et al., 2010), la baja actividad física (Ferraro, Pietro et al. 2015), el consumo de cafeína (Ferraro, Pietro et al. 2014) y la ingesta de calcio (Taylor, Eric et al 2013). Por ello se hace indispensable identificar, en nuestro medio, los factores que con mayor frecuencia se relacionan con el establecimiento de la patología.

1.2 Formulación del problema:

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de litiasis renal en pacientes que acuden al servicio de urgencias del HUEM?

1.3 Justificación:

Se ha observado que la litiasis renal es una de las patologías más frecuentes en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz. Adicionalmente, un número importante de pacientes presenta episodios recurrentes de litiasis, por lo que se considera problema frecuente en nuestra región. Esta investigación busca determinar los principales factores de riesgo para el desarrollo de la litiasis renal, así como identificar cuáles son los grupos poblacionales más susceptibles a padecerla. De esta manera, se aportarán elementos importantes para generar un abordaje más amplio de los pacientes y que, en un futuro, se puedan establecer estrategias educativas de promoción y prevención que permitirían disminuir la incidencia, recurrencia y complicaciones derivadas de la litiasis renal.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General:

- Caracterizar los factores que contribuyen al desarrollo de litiasis de vías urinarias

1.3.2 Objetivos Específicos:

- Identificar los principales factores de riesgo para litiasis de vías urinarias.
- Describir la relación que existe entre los factores de riesgo y el desarrollo de litiasis de vías urinarias.

2. Marco Referencial

2.1 Antecedentes:

En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre litiasis renal, principalmente enfocados en los factores de riesgo para dicha patología. En su estudio, Sorensen et al. (2014) informan que durante los últimos 15 años ha incrementado la prevalencia de nefrolitiasis en casi un 70% y que dicho incremento de la prevalencia es especialmente pronunciado entre mujeres, y podría estar relacionado con la elevación de las tasas de obesidad, aumento de peso y síndrome metabólico. Explican que el incremento en la prevalencia de cálculos renales tiene un paralelismo con la tasa epidémica de obesidad, aunque la causa de este aumento del riesgo debido a la obesidad aún no es bien comprendida. A pesar que la obesidad y el índice de masa corporal (IMC) elevado están asociados con cambios en el PH urinario y de los electrolitos, es probable que el vínculo con la nefrolitiasis involucre más que un incremento en la carga de solutos debida a un exceso de consumo de nutrientes. Se ha planteado la hipótesis de que el estado proinflamatorio que está asociado con la obesidad y el síndrome metabólico podría conducir a la formación de cálculos. El propósito del estudio fue evaluar la relación independiente entre la actividad física, el consumo de energía en la dieta y el IMC con el riesgo de formación de cálculos renales. Las mujeres fueron identificadas en 40 centros clínicos de los Estados Unidos. La historia y recurrencia de cálculos renales fue documentada por ellas mismas en cada visita de seguimiento. Se les aplicó el cuestionario WHI de frecuencia de alimentos a las

pacientes involucradas. Las mujeres con historia de cálculos renales fueron excluidas debido a que podrían haber alterado sus dietas debido a este evento. En cuanto a los resultados del estudio, cabe resaltar que de las 84,225 mujeres en la cohorte, 2392 reportaron un incidente por cálculos renales. La media de edad fue de 64 años, y el 84% de las mujeres eran de raza blanca. En la categoría de IMC alto, este se asoció con un incremento de 1.30 a 1.81 veces el riesgo de un incidente por cálculos renales, comparado con mujeres con un IMC dentro del rango normal.

El estudio PreLiRenA (Castineira, Cano et al. 2015), el principal objetivo fue estimar la prevalencia e incidencia de la litiasis renal en Andalucía, en una población entre 40 y 65 años de edad. Como objetivo secundario se planteó determinar cuáles factores estaban asociados (Comorbilidades y factores sociodemográficos). Este era un estudio observacional, transversal, de ámbito poblacional. Los datos se obtuvieron de una muestra aleatoria, empleando como fuente de información la encuesta telefónica. Se seleccionó una muestra de 2439 individuos entre 40-65 años de edad, de ambos sexos, residentes en Andalucía, quienes eran entrevistados por dos personas con experiencia previa en conducir encuestas de naturaleza similar. Los criterios de inclusión fueron: ser residente en Andalucía, y tener entre 40 y 65 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: presentar incapacidad para comprender las preguntas de la entrevista, problemas de salud que impidieran obtener la información, no hablar español, y negativa a participar en el estudio. Las variables del estudio fueron: litiasis renal (se empleó un lenguaje coloquial: “piedras en el riñón”), año del diagnóstico, profesional que le diagnosticó el proceso, tratamiento recibido, expulsión espontánea del cálculo; variables sociodemográficas (edad, sexo, nacionalidad, provincia de residencia, nivel de estudios, y clase social basada en la ocupación), morbilidad percibida (hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, gota, antecedentes

familiares de litiasis renal), peso, talla, e Índice de Masa Corporal (IMC). La prevalencia de litiasis renal obtenida fue de 16.4%, siendo de 16.5% en las mujeres y de 16.2% en los hombres, con una razón hombre/mujer de 0.93. La incidencia (año 2011) fue del 1.2%. La tasa de resolución espontánea fue de 29.64%. El 71.46% de los sujetos con litiasis requirieron tratamiento. La conclusión que arrojó el estudio es que la prevalencia de la litiasis renal en Andalucía es alta en el rango de edad estudiado, y sustancialmente mayor a las anteriormente publicadas en el medio. Además agregan que este incremento está probablemente relacionado con cambios en los patrones de consumo de factores dietarios y en ciertos estilos de vida, que podrían ser estudiados con posterioridad.

2.2 Marco Teórico

La litiasis renal es una entidad caracterizada por la formación de cristales a cualquier nivel del tracto urinario, los cuales generan una obstrucción. Es un proceso que ha afectado a la humanidad de forma habitual. Hasta el siglo XX, en el mundo occidental, la forma clínica predominante fue la litiasis vesical, que ha sido encontrada en estudios tan antiguos como los realizados en tumbas egipcias, sobre momias de unos 4.800 años antes de Cristo. La enfermedad afectaba principalmente a los estratos más pobres de la sociedad y a los niños. Dichos cálculos estaban constituidos por gran cantidad de materia orgánica, urato amónico y escasas sales de calcio (Nefrología clínica Avendaño, pag.562). El primer caso documentado de litiasis urinaria lo encontramos en Amrah (Alto Egipto), donde E. Smith en 1901 halló en una tumba un cálculo vesical entre los huesos de la pelvis de un adolescente, con unos 7.000 años de antigüedad. El Susruta Samhita (manuscrito hindú) aconsejaba la dieta vegetariana para prevenir los cálculos; cuando ésta fallaba recomendaba la “cura suprema” (litotomía perineal) seguida de un ritual para expulsar los malos espíritus. El juramento de Hipócrates (460 a.C.) decía “... No cortaré, ni aún por el cálculo, sino que dejaré tales procedimientos a los practicantes del arte”, denotando la gravedad que podía suponer la litiasis. Ammonius (273 a.C.) fue el primero en utilizar un instrumento al que denominó litotomo. Mediante un abordaje perineal, lo utilizaba para romper la piedra en la vejiga y extraerla con mayor comodidad. Guy de Chauliac (1350), padre de la cirugía francesa, desarrolló el tratamiento con dieta y determinados medicamentos árabes, y si fallaban recurría a la litotomía, pero si la infección aparecía, recomendaba pedir ayuda a Dios.

En el siglo XVI, Cardán de Milán realizó la primera cirugía renal documentada drenando un absceso y extrayendo 18 cálculos renales (Libro del Residente de Urología, pag.771). En la actualidad se sabe que existen diversos tipos de cálculos renales (Tabla 1), y su formación está mediada por factores físicos, químicos y genéticos. El constituyente más común de los cálculos es el calcio (cerca del 75% de los cálculos están conformados por calcio). El 60% de todos los cálculos renales están compuestos por oxalato de calcio, 20% de una mezcla de oxalato de calcio e hidroxipatita, 10% corresponden a cálculos de ácido úrico y estruvita (magnesio, amonio, fosfato), 2% a cálculos de brushita, y cerca del 1% corresponde a cálculos de cistina; también se pueden presentar cálculos renales asociados al consumo de ciertos fármacos (Campbell Urology, pag. 1265). No obstante, Lieske, John C. et al. (2014) demostraron que existe una variación en la frecuencia de los distintos tipos de cálculo, en función de la edad y el sexo de los individuos. En su estudio concluyeron que las mujeres jóvenes son más susceptibles a padecer de cálculos de Hidroxipatita; los hombres de todas las edades tienen un riesgo más elevado de formar cálculos de oxalato de calcio; y hombres y mujeres, en general, presentan un aumento en la incidencia de cálculos de ácido úrico conforme aumenta su edad (Figura 1).

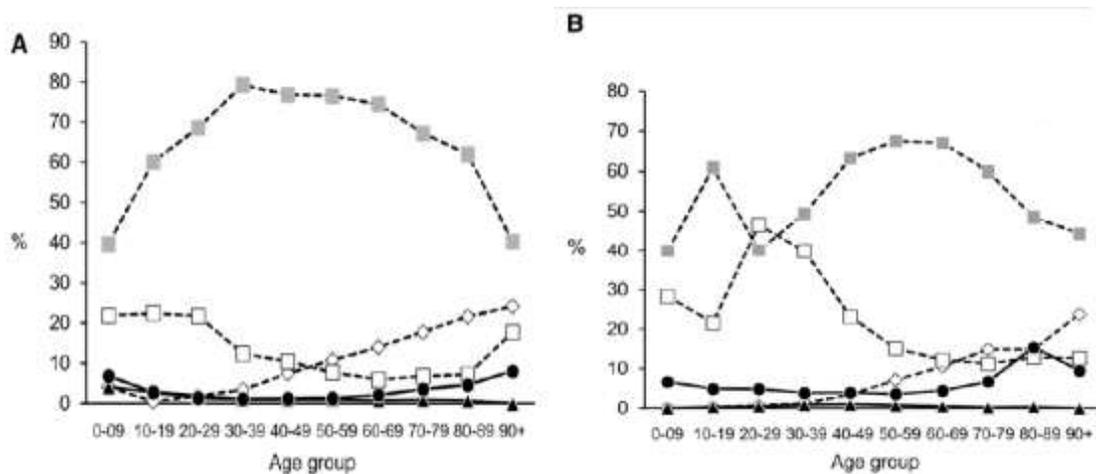


Figura 1: Asociación combinada de la edad y el sexo con el tipo de cálculo.

A) hombres. B) mujeres.

Tomado de Lieske, J. C., Rule, a. D., Krambeck, a. E., Williams, J. C., Bergstralh, E. J., Mehta, R. a., & Moyer, T. P. (2014). Stone Composition as a Function of Age and Sex. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), 2141–

- oxalato de calcio
- Apatita
- Ácido úrico
- Estruvita
- ▲- Brushita

Compuesto	Denominación mineralógica
Ácido úrico	
- Anhidro	
- Dihidrato	
Uratos	
- Ácido de amonio	
- Ácido de sodio	
Oxalatos	
- Cálculo monohidratado	Whewellita
- Cálculo dihidratado	Wedellita
Fosfatos	
- Hidroxiapatita	Hidroxiapatita
- Carbonatoapatita	Carbonatoapatita
- Fosfato ácido de calcio dihidratado	Brushita
- Fosfato tricálcico	Whitlockita
- Fosfato octacálcico	
- Fosfato amónico magnésico hexahidratado	Estruvita
- Fosfato magnésico trihidratado	Newberita
Cistina	
Xantina	

Tabla 1: constituyentes de los cálculos urinarios.

Tomado de Nefrología Clínica de Avendaño, Página 558.

2.1 Tipos de cálculo renal

2.1.1 Cálculos de calcio:

Como se mencionó anteriormente, la mayor parte de los cálculos renales están conformados por calcio en cualquiera de sus dos formas, ya sea como oxalato de calcio (OxCa) o como fosfato de calcio (FCa). A su vez, los OxCa se dividen en dos principales, dependiendo de si son monohidratado ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o dihidratado ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot (2 + x)\text{H}_2\text{O}$). Estas litiasis también se conocen como whewellita y wedellita respectivamente. Por su parte, entre las litiasis por FCa destacan la apatita [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$], la brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), la whitlockita [$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] y las de fosfato octocálcico [$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$] (Libro del residente de urología, pag. 758). La formación de este tipo de cálculo está íntimamente relacionado con la

hipercalciuria, que se define como calciuria superior a 0,1 mmol/kg/día, con un régimen alimentario libre, sin tener en cuenta el sexo de la persona (Libro del residente de urología, pag. 758). La evidencia que soporta la asociación entre las dos condiciones (hipercalciuria y litiasis renal por cálculos de calcio) se basa en tres puntos, a saber: primero, la hipercalciuria es una condición común en los pacientes formadores de cálculos renales (entre el 35% y el 65% presentan hipercalciuria); segundo, que las estrategias dirigidas a la reducción de los niveles de calcio en la orina han mostrado efectividad en la reducción de las tasas de recurrencia de cálculos renales; y tercero, que es muy común que falle el tratamiento médico para los cálculos renales en aquellos pacientes en los que persiste la hipercalciuria (Campbell Urology, pag. 1268). Es probable que este fenómeno sea debido a la sobresaturación de la orina con calcio, lo que lleva a la formación de sales de calcio, las cuales se precipitan formando cristales. Se habla de hipercalciuria idiopática cuando existe una alteración en la regulación del calcio que no ha podido especificarse con certeza. Aunque se piensa que la alteración se da a nivel de alguno de los tres tejidos en los cuales se presenta el transporte de calcio, intestino, hueso y riñón. La hipercalciuria idiopática se ha relacionado con mutaciones genéticas, las cuales se tratarán en otro apartado. La hipercalciuria absorptiva (HA) se define como el incremento en la excreción urinaria de calcio ($>0.2\text{mg/mg}$ de creatinina) luego de una carga oral de calcio (Campbell Urology, Pag. 1269). Es secundaria a un aumento de absorción de calcio desde el intestino delgado, principalmente yeyuno. Como resultado, aumenta el calcio filtrado por el glomérulo, y como consecuencia, se produce una supresión de la hormona paratiroidea, con una reabsorción tubular disminuida de calcio, lo que da lugar a la hipercalciuria (Libro para residentes de urología, Pag. 759). La HA puede ser de tres tipos. La HA tipo I es aquella que permanece elevada a pesar de la disminución del consumo de calcio en la dieta. La HA tipo II es aquella en

la cual se normalizan los valores de calcio urinarios al controlar la ingesta de calcio en la dieta (Campbell Urology, Pag. 1269). Por su parte, la HA tipo III es secundaria a la pérdida renal de fosfato (Libro para residentes de urología, Pag. 759).

En la hipercalcemia renal existe un daño en el mecanismo de reabsorción tubular del calcio (normalmente se filtran 280mmol de calcio, del cual se reabsorbe aproximadamente el 98%), lo que conduce a la elevación de los niveles urinarios de calcio. Para compensar esta pérdida, se produce un aumento en la secreción de Hormona paratiroidea (HPT), y una potenciación de la síntesis de calcitriol (1,25(OH)₂D₃), lo que conlleva finalmente a un hiperparatiroidismo secundario (Campbell Urology, Pag. 1270). Otra forma de hipercalcemia infrecuente, y asociada más comúnmente al hiperparatiroidismo primario, es la hipercalcemia resorptiva. En ella existe una secreción excesiva de HPT de un adenoma paratiroideo, que conduce a una excesiva resorción ósea y a un incremento en la síntesis de 1,25(OH)₂D₃, que a su vez potencia la absorción intestinal de calcio. El resultado es una elevación en los niveles de calcio en suero y en orina, y una reducción en los niveles de fosfato (Campbell Urology, Pag. 1270).

Las enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis, lepra silicosis, pueden cursar con hipercalcemia. De ellas, la que más comúnmente se asocia con urolitiasis es la Sarcoidosis. La hipercalcemia generada en la sarcoidosis se debe a la producción de 1,25(OH)₂D₃ por la 1- α hidroxilasa presente en los macrófagos del sarcogranuloma, que aumenta la absorción intestinal de calcio (Campbell Urology, pag. 1271). Además se puede encontrar hipercalcemia asociada a malignidad e hipercalcemia inducida por el uso de glucocorticoides.

Otra de las causas de litiasis por cálculos de calcio es la hiperoxaluria, la cual se define como un valor de oxalato urinario mayor a 40mg/día (Campbell Urology, pag.1272). Otra definición podría ser una oxaluria superior a 0,45 mmol/día en la mujer y a 0,5 mmol/día en el varón. Es importante señalar que el oxalato no es metabolizado por el organismo humano, por lo que sólo puede ser eliminado a través de la excreción renal. El oxalato urinario proviene de la producción endógena, y de la absorción intestinal excesiva a partir de los alimentos y los líquidos (Libro del Residente de Urología, Pag.759) (Tabla 2). Los escenarios en los cuales se presenta hiperoxaluria incluyen los desórdenes en las vías de biosíntesis (hiperoxaluria primaria); estados de malabsorción intestinal asociados con enfermedad inflamatoria intestinal, celiacía o resección intestinal (hiperoxaluria entérica); e ingesta dietaria excesiva o altos niveles de sustratos (vitamina C) (Hiperoxaluria dietaria) (Campbell Urology, Pag.1272). En la hiperoxaluria primaria, un raro desorden autosómico recesivo en el metabolismo del glioxilato, los pacientes presentan un déficit enzimático que conlleva a un aumento en la excreción urinaria de oxalato. La tipo I (déficit de 2 oxoglutarato- glioxilatocarbogilasa debida a mutaciones en el gen AGXT, la más común es una sustitución de glicina por arginina en la posición 170) presenta además excreción urinaria alta de ácido glicólico, y se manifiesta en la infancia con litiasis oxalocálica recidivante, progresando hacia la nefrocalcinosis, insuficiencia renal y muerte en edades tempranas. La tipo II (déficit de de D-glicerato deshidrogenada) es más benigna, y se manifiesta por nefrolitiasis recidivante con presencia de ácido L-glicérico en orina. (Libro del Residente de Urología, Pag.760). La hiperoxaluria primaria tipo III Ocorre en el 10 % de los casos de HOP; la mutación del gen HOGA1 produce el déficit de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa que desdobla el 4-hidroxi- 2-oxoglutarato en piruvato y glioxalato, que a su vez es

transformado en oxalato por la LDH. Se presenta con un amplio rango de eliminación urinaria de oxalato, pero la progresión a enfermedad renal terminal no ha sido descrita (Lorenzo, Victor et al., 2014).

Hiperoxaluria primaria: sobreproducción metabólica

- Tipo I: déficit de alanina:glioxalato aminotransferasa
 - Tipo II: déficit de D-glicerico dehidrogenasa
 - Tipo III: déficit de 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa
-

Hiperoxaluria secundaria

Hiperoxaluria entérica

Resecciones intestinales amplias con colon intacto

- Bypass yeyuno-ileal
- Gastrectomía parcial
- Cirugía bariátrica

Enfermedad inflamatoria intestinal

- Enfermedad de Crohn
- Desórdenes bilio-pancreáticos (incluida fibrosis quística)

Aumento de la presencia de precursores

Ingestión de etilenglicol

Uso abusivo de vitamina C

Descolonización colónica de bacterias metabolizadoras de oxalato

Tabla 2: Clasificación de los estados

hiperoxalúricos

Tomado de Lorenzo, V., Torres, A., & Salido, E. (2014). Hiperoxaluria primaria.

<http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014>.

Jan.12335

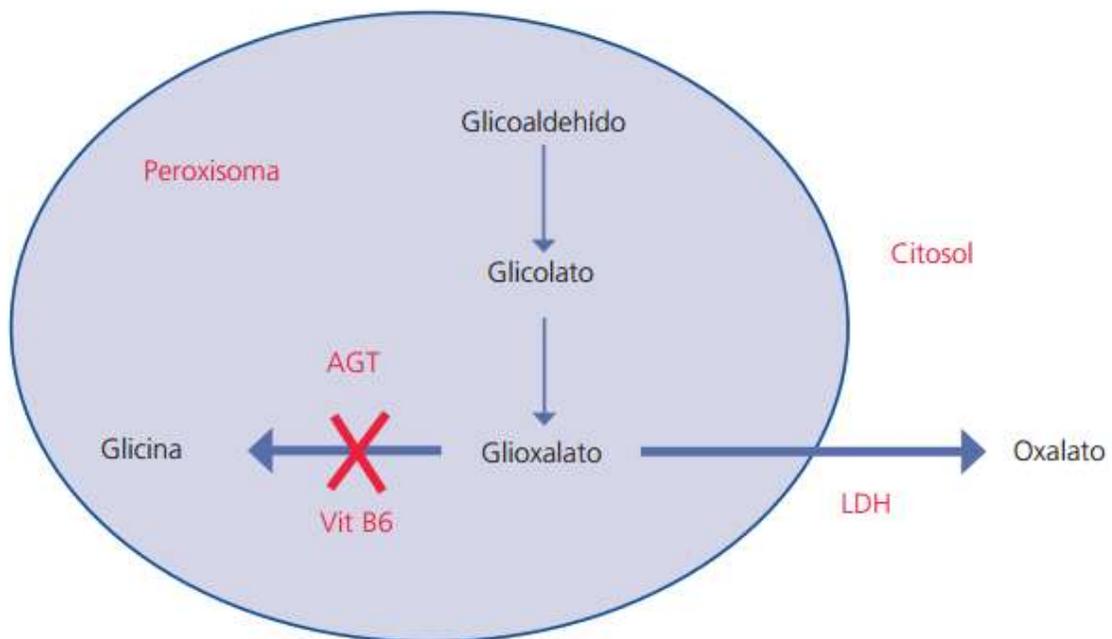


Figura 2: metabolismo del ácido oxálico. AGT: alanin-glioxalato amino transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; Vit: vitamina. Tomado de Lorenzo, V., Torres, A., & Salido, E. (2014). Hiperoxaluria primaria. <http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335>

Por su parte, en la hiperoxaluria entérica, los estados diarreicos alteran el metabolismo del oxalato, de forma que enfermedades como la diarrea crónica, enfermedad intestinal crónica (p.ej. Crohn), enfermedad celíaca, proliferación bacteriana o intervenciones quirúrgicas de derivación intestinal, favorecen la mayor absorción de oxalato en el colon (Libro del Residente de Urología, Pag.760). Esto se debe a que la malabsorción de las grasas resulta en la saponificación de los ácidos grasos por cationes divalentes, tales como el calcio y el magnesio, de esta manera disminuye la formación de complejos de oxalato de calcio e incrementa el oxalato disponible para su absorción intestinal (Campbell Urology, pag. 1272). En el caso de la hiperoxalemia dietaria, su fisiopatología se centra en el consumo de alimentos ricos en oxalato, tales como nueces, chocolate, té, espinacas, brócoli, fresas y ruibarbo. Se ha demostrado que la contribución del oxalato en la dieta al oxalato urinario va del 24% al 42% (Campbell Urology, pag.1272), por lo que se considera un factor importante en la formación de cálculos de oxalato de calcio.

Otro estado asociado con la formación de cálculos de calcio es la hiperuricosuria, definida como uricosuria mayor a 4,5 mmol/día en la mujer y a 4.8 mmol/día en el hombre (Libro del Residente de Urología, pag. 760); o también como uricosuria por encima de 600mg/día (Campbell Urology, pag. 1273). En esta condición el pH ácido favorece la presencia de la forma no disociada de ácido úrico, siendo éste un factor de riesgo de la litiasis cálcica ya que permite la nucleación heterogénea con cristales de oxalato de calcio, pues la estructura cristalina de ambos es muy similar. El origen de la hiperuricosuria es multifactorial: un régimen rico en purinas y en

proteínas animales, y también la presencia de anomalías mal definidas del metabolismo endógeno de las purinas y de la reabsorción tubular del ácido úrico (Libro del Residente de Urología, pag. 760). También hay evidencia de que los cristales de ácido úrico se unen con glicosaminoglicanos urinarios tales como la heparina, que tiene la función de inhibir la cristalización del oxalato de calcio (Campbell Urology, Pag. 1274). Un dato clínico importante al respecto es que el pH urinario $> 5,5$ ayuda a diferenciar la formación de cálculos de calcio hiperuricosúrico, de los de ácido úrico hiperuricosúrico.

Una entidad rara (representa el 1% de los casos de cálculos renales de calcio) es la hipomagnesemia. Esto se debe a que el magnesio forma complejos con el oxalato y las sales de calcio; por lo que una disminución en las cifras de magnesio lleva a una reducción de su actividad inhibidora de la formación de cálculos (Campbell Urology, pag.1277). De igual manera, la hipocitraturia, una anormalidad corregible que en ocasiones se asocia con la hipomagnesemia, existe de forma aislada en aproximadamente el 10% de los formadores de cálculos de calcio, y se asocia con otras anormalidades en el 20% al 60% de los formadores de cálculos (Campbell Urology, pag.1274). Existen varias vías a través de las cuales el citrato inhibe la formación de los cálculos renales. Primero, reduce la saturación urinaria de sales de calcio debido a que forma complejos con el calcio. Segundo, previene directamente la nucleación espontánea del oxalato de calcio. Tercero, inhibe la aglomeración y sedimentación de los cristales de oxalato de calcio, así como el crecimiento de los cristales de oxalato de calcio y fosfato de calcio. Además, los altos niveles de citrato en la orina potencian la función de las glicoproteínas de Tamm-Horsfall (Tabla 3), que tienen un efecto inhibitorio de la litogénesis

(Campbell Urology, pag.1274). Se considera hipocitraturia con un nivel menor de 1.5mmol/día (Libro del Residente de Urología, pag.760).

- **Promotores**
 - Glucosaminoglucanos
 - Sustancia A
 - Uromucoides
 - Uratos
 - Proteínas ácidas
- **Inhibidores**
 - Del oxalato
 - Citrato
 - Pirofosfato
 - Glucosaminoglucanos
 - ARN
 - Nefrocalcina
 - Uropontina
 - Proteína de Tamm-Horsfall
 - De los fosfatos
 - Citrato
 - Pirofosfato
 - Nefrocalcina
 - Magnesio
- **Complejadores**
 - Magnesio
 - Citrato

Tabla 3: Promotores, inhibidores y complejadores de los cálculos renales.

Fuente: tomado de Nefrología Clínica Avendaño, Página 553

Un último factor es la acidosis tubular renal (ATR), un síndrome caracterizado por la acidosis metabólica que resulta de defectos en la secreción tubular de iones hidrógeno, o en la reabsorción de bicarbonato. La ATR tipo I es la que genera litiasis con mayor frecuencia (Campbell Urology, página 1274).

2.1.2 Cálculos de ácido úrico:

Muchos mamíferos, excepto los humanos y los dálmatas, sintetizan la enzima hepática uricasa, la cual cataliza la conversión de de ácido úrico en alantoina, el producto final del

metabolismo de las purinas. De manera que lo humanos acumulan niveles significativamente mayores de ácido úrico en la sangre y orina. Ya que la alantoína es 10 a 100 veces más soluble que el ácido úrico, los humanos son propensos al desarrollo de cálculos renales de ácido úrico (Campbell Urology, pag.1277). El ácido úrico es un ácido débil, con una constante de disociación de 5,35. A un pH urinario menor a esta cifra, se halla en forma no disociada, siendo altamente insoluble por lo que puede cristalizar (Libro del Residente de Urología, pag.760). Existen tres determinantes principales en la formación de cálculos de ácido úrico, estos son: el PH bajo, el bajo volumen urinario, y la hiperuricosuria (figura 4).

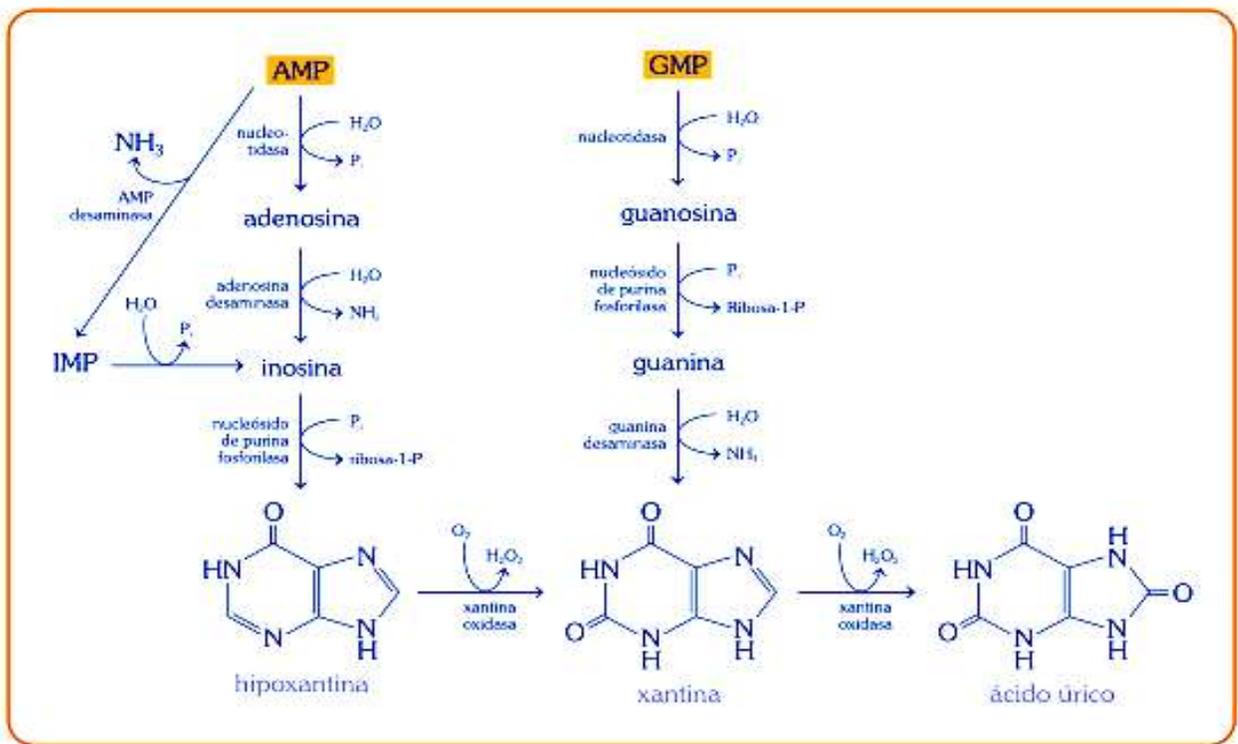


Figura 3: metabolismo de las purinas en los humanos

Fuente: tomado de <https://bioqageblog.files.wordpress.com/2015/01/metabolismo-de-las-purinas1.png> (24/04/16).

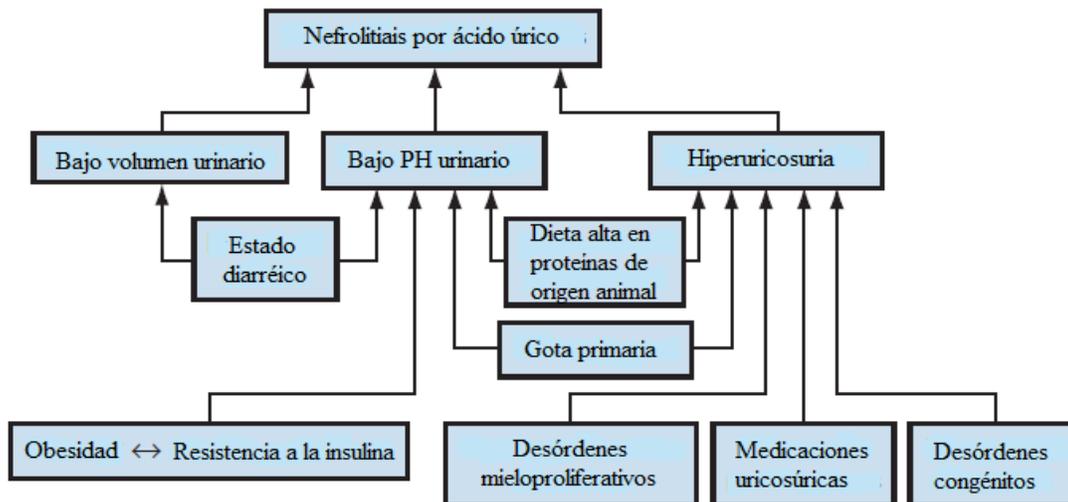


Figura 4: Etiología y fisiopatología de la nefrolitiasis por ácido úrico.

Tomado y modificado de Campbell Urology, pag. 1277

La litiasis de ácido úrico o litiasis úrica se clasifica de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico subyacente. La litiasis úrica relacionada con hiperuricemia Puede deberse a déficits enzimáticos, o bien puede ser debida a causas adquiridas. Entre las primeras, se encuentra el síndrome de Lesch-Nyhan, caracterizado por un déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa, de transmisión ligada al cromosoma X, por lo que sólo la padecen los varones. Es una enfermedad poco frecuente y grave, que además de las manifestaciones gotosas y la litiasis úrica, presenta trastornos neurológicos importantes, así como insuficiencia renal por depósito de urato en los riñones. Otras anomalías enzimáticas que condicionan hiperuricemia son el déficit de glucosa-6-fosfatasa o el aumento de la actividad de la fosforribosil-pirofosfato-amidotransferasa. Entre las causas de hiperuricemia adquiridas se encuentran los síndromes mieloproliferativos, leucemias, linfomas y mielomas. Existe una sobreproducción de ácido úrico

que puede causar litiasis. Debido a la lisis abrupta celular que se produce durante la quimioterapia, se puede dar hiperuricemia e hiperuricosuria que pueden producir precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales y la vía excretora y condicionar insuficiencia renal aguda (Libro del Residente de Urología, pag. 761).

La litiasis úrica con hiperuricosuria sin hiperuricemia puede deberse a anomalías innatas de la reabsorción tubular del ácido úrico o a hiperuricosuria de origen yatrógeno. Dentro de las anomalías innatas de la reabsorción tubular del ácido úrico Podemos diferenciar la tubulopatía proximal completa, o la parcial (afecta sólo a la reabsorción del ácido úrico), también denominada hipouricemia familiar renal. En cuanto a la hiperuricosuria de origen yatrógeno, cabe resaltar que Existen varios grupos de medicamentos que inhiben la reabsorción del ácido úrico en el túbulo renal, y por lo tanto, aumentan el riesgo de litiasis úrica. Algunos de estos medicamentos son: antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos como el manitol, uricosúricos como el probenecid, benziodarona, sulfinpirazona y el contraste yodado usado en radiología (Libro del Residente de Urología, pag.761).

Por último, se pueden describir dos entidades más responsables de los cálculos de ácido úrico. En primer lugar está la litiasis úrica por deshidratación. En este caso La deshidratación produce una disminución del volumen de la diuresis y del pH urinario, lo que favorece la formación de litiasis úrica. Puede existir deshidratación de origen cutáneo, como sucede en los países cálidos, con incidencia mayor de litiasis de ácido úrico, o bien deshidratación de origen digestivo, en aquellos pacientes con diarreas crónicas, como enterocolitis inflamatorias o cirugías intestinales. La disminución de la diuresis y la acidez de la orina se producen por las pérdidas

hidroelectrolíticas, ricas en sal y en bicarbonato. La otra entidad es la litiasis úrica primitiva que consiste en la producción de cálculos de ácido úrico en individuos normouricémicos y normouricosúricos, que presentan como única alteración una orina ácida de forma persistente (Libro del Residente de Urología, pag.762).

2.1.3 Litiasis de cistina:

La cistinuria es un desorden hereditario autosómico recesivo caracterizado por un defecto en el transporte intestinal y tubular renal de los aminoácidos dibásicos, lo que resulta en una excreción urinaria excesiva de cistina (más de 250mg/día). A pesar de que el defecto genera una alta concentración urinaria de Lisina, Ornitina y Arginina; es la pobre solubilidad de la cistina lo que conduce a la formación de cálculos renales. La cistina es un dímero compuesto por dos moléculas de Cisteína unidas por un enlace disulfuro (Figura 5) (Campbell Urology, pag 1279).

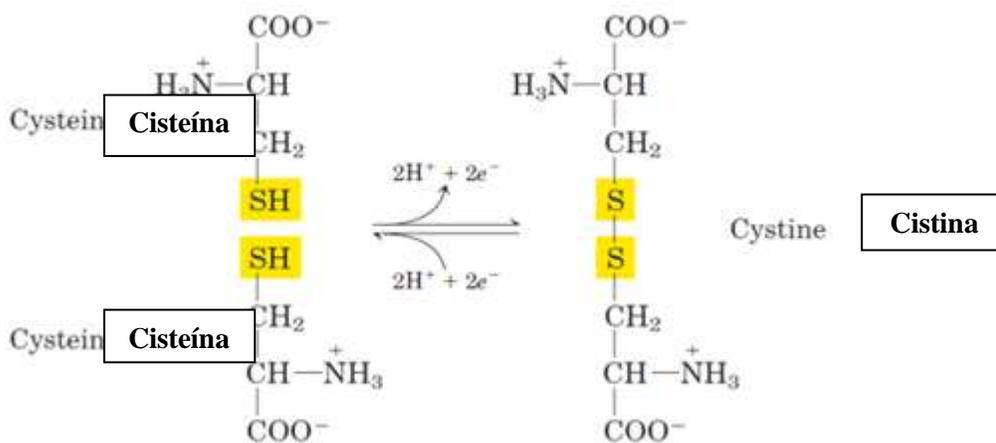


Figura 5: Formación de la cistina

Tomado de http://4.bp.blogspot.com/MphDxCTsj8/UJ_sLDukRXI/AAAAAAAAAA/Co/3ESMxM7z89E/s1600/Figura4.png

Dependiendo de la afectación del transporte intestinal podemos distinguir 3 tipos:

- La tipo I, en la que no hay absorción de cistina, lisina ni arginina por la mucosa del yeyuno, y por lo tanto, tras administrar cistina oral no aumenta la cistina plasmática.

- La tipo II, en la que la cistina se absorbe por la mucosa yeyunal pero en pequeñas cantidades, por lo que tampoco hay variaciones tras administrar cistina oral

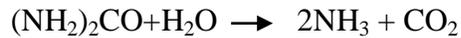
-La tipo III, con absorción de cistina y lisina disminuidas de forma variable, pero la administración oral de cistina sí aumenta la concentración en plasma.

La litiasis de cistina es la única manifestación clínica de esta alteración, y suele presentarse en la segunda década de la vida (Libro del Residente de Urología, pag. 763).

2.14 Cálculos infecciosos:

La litiasis infecciosa también es llamada litiasis de estruvita o de fosfato amónico magnésico, esto se debe a que los cálculos se componen principalmente de fosfato amónico magnésico hexahidratado ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Campbell Urology, pag. 1280). El proceso de urealisis un ambiente urinario alcalino y suficientes cantidades de carbonato y amonio para inducir la formación de los cálculos infecciosos. Ya que la ureasa no está presente en la orina humana estéril, un pre-requisito para la formación de los cálculos infecciosos es la infección con alguna bacteria productora de ureasa. Luego de la infección se genera una cascada de reacciones químicas que finalizan en la formación de los cálculos

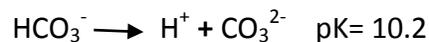
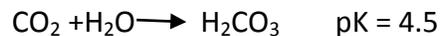
infecciosos. En primer lugar, la urea urinaria, un constituyente normal de la orina, es hidrolizada a Dióxido de carbono y amonio en presencia de bacterias productoras de ureasa.



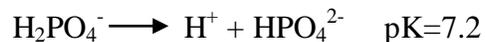
La orina alcalina que resulta de esta reacción (PH 7.2 – 8.0) favorece la formación de amonio:



Bajo condiciones fisiológicas, la orina alcalina podría prevenir una mayor formación de amonio. Sin embargo, en presencia de ureasa se continúa produciendo amonio a pesar de la alcalinización del medio, lo que genera un aumento mayor del PH. Este ambiente alcalino promueve también la hidratación del dióxido de carbono a ácido carbónico, que posteriormente se disocia en bicarbonato e hidrogeniones. Además, la disociación del bicarbonato produce carbonato y dos iones hidrógeno:



La disociación de fosfato de hidrógeno bajo condiciones alcalinas provee fosfato, y por lo tanto, completa la formación de iones necesarios para la formación de los cálculos infecciosos (Campbell Urology, pag. 1280-1281).



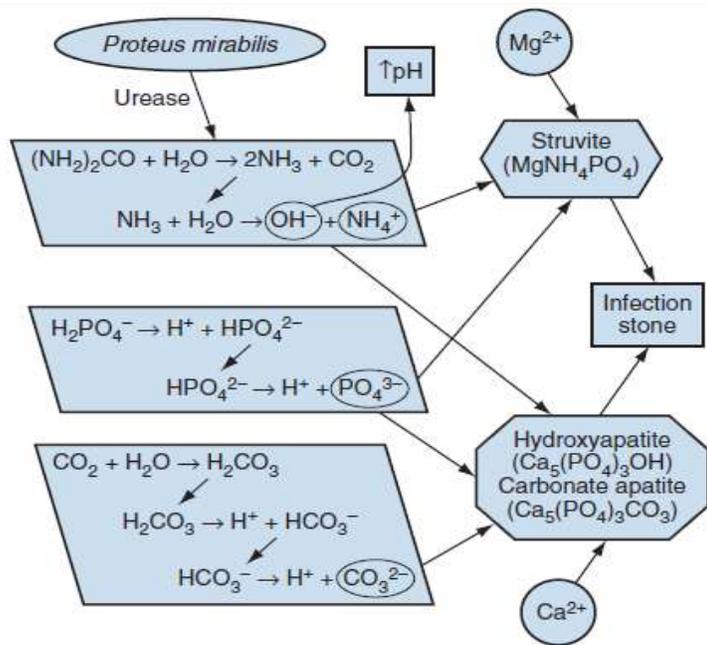


Figura 6: representación esquemática de los eventos que conducen a la formación de cálculos de estruvita.
Tomada de Campbell Urology, página 1281.

ORGANISMS	USUALLY (>90% OF ISOLATES)	OCCASIONALLY (5%-30% OF ISOLATES)
Gram-negative	<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Proteus morgani</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
	<i>Providencia stuartii</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Bacteroides corrodens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Pasteurella</i> species
	<i>Brucella</i> species	
Gram-positive	<i>Flavobacterium</i> species	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus</i> species
	<i>Micrococcus</i>	<i>Corynebacterium murium</i>
	<i>Corynebacterium ulcerans</i>	<i>Corynebacterium equi</i>
	<i>Corynebacterium renale</i>	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
	<i>Corynebacterium ovis</i>	<i>Clostridium tetani</i>
	<i>Corynebacterium hofmannii</i>	<i>Mycobacterium rhodochrous</i> group
Mycoplasma	T-strain <i>Mycoplasma urealyticum</i>	
Yeasts	<i>Cryptococcus</i>	
	<i>Rhodotorula</i>	
	<i>Sporobolomyces</i>	
	<i>Candida humicola</i>	
	<i>Trichosporon cutaneum</i>	

Tabla 4: microorganismos productores de ureasa.
Tomado de Campbell Urology, página 1281.

Las anomalías anatómicas y metabólica favorecen la formación de estos cálculos (Libro del Residente de Urología, pag.763).

2.1.5 Misceláneas:

2.1.5.1 cálculos de xantina y dihidroxantina:

Son el resultado de un desorden hereditario en la enzima catabólica xantina deshidrogenasa o xantina oxidasa, que cataliza la conversión de xantina a ácido úrico. Debido a que la Xantina se disuelve pobremente en la orina, los altos niveles acumulados de xantina en orina conducen a la formación de cálculos (Campbell Urology, pag. 1282).

2.1.5.2 Cálculos de urato ácido de amonio:

Las condiciones asociadas con la cristalización del urato ácido de amonio incluyen el abuso de laxantes, la infecciones recurrentes del tracto urinario, recurrencia de cálculos de ácido úrico y enfermedad intestinal inflamatoria. Se cree que su fisiopatología, en el caso de los laxantes, se debe a la pérdida de líquidos, que lleva al paciente a un estado de deshidratación, lo que causa acidosis intracelular y potencia la excreción de amonio. Los complejos de urato forman complejos con el amonio, lo que conduce a una sobresaturación de urato ácido de amonio, y formación del cálculo (Campbell Urology, pag.1282).

2.1.6 Cálculos relacionados con medicamentos:

Los cálculos inducidos por medicamentos representan el 1-2% de todos los cálculos renales. En la actualidad, el indinavir, la sulfadiazina y el triamtereno son las principales causas de los cálculos compuestos por medicamentos. Las litiasis medicamentosas pueden dividirse en dos categorías: las que se originan en la cristalización urinaria de un medicamento o un metabolito poco soluble, que se excreta de forma importante por el riñón y las resultantes de los efectos metabólicos de los medicamentos (fármacos inductores de cálculos metabólicos). Estos últimos son más difíciles de identificar, y tal vez se subestime su prevalencia. En este grupo tienen un papel importante los complementos vitaminocálcicos y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (como la acetazolamida)(Libro del Residente de Urología, pag.764).

Principio activo	Forma identificada en los cálculos
Sulfadiazina	N-acetilsulfadiazina, sulfadiazina
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino, sal de magnesio
Indinavir	Indinavir monohidratado
Triamtereno	Triamtereno, sulfato de hidroxí-4-triamtereno, metabolitos glucuronoconjugados
Derivados del silicio	Sílice amorfa
Alopurinol	Oxipurinol

Tabla 5: Algunos medicamentos identificados en los cálculos

Tomada de Libro del Residente de Urología, página 764.

Medicamento o familia	Composición de los cálculos
Complementos de calcio o vit. D	Mezclas de OxCa y FCa
Inhibidores de anhidrasa carbónica	FCa con o sin OxCa
Furosemida	OxCa o mezcla de OxCa y FCa
Corticoides	Mezclas de OxCa y FCa
Medicamentos alcalinizantes	FCa
Medicamentos uricosúricos	Acido úrico
Alopurinol	Xantina (+ oxipurinol)
Topiromato	FCa

Tabla 6: Algunos medicamentos inductores de cálculos metabólicos.

Tomada de Libro de Residente de Urología, pagina 764.

2.1.6.1 Indinavir

Es la principal causa de litiasis inducida por medicamentos. Pertenece al grupo de los inhibidores de la proteasa utilizados en pacientes con VIH, y produce litiasis radiotransparentes hasta en un 12-20% de los pacientes tratados. Son los únicos cálculos urinarios radiolúcidos en la TC sin contraste (Libro del Residente de Urología, página 764).

2.1.6.2 Sulfamidas

Las sulfamidas son causantes de litiasis renal o de insuficiencia renal aguda por cristalización de su metabolito N-acetilado en la luz tubular. Los principales factores de riesgo para la cristalización de las sulfamidas son la administración de dosis elevadas, su rápida acetilación hepática, el pH urinario bajo, su abundante excreción urinaria y su baja solubilidad. Si se añaden una disminución de la diuresis y estasis urinaria, la posibilidad de cristalización es mucho mayor. Dentro de este grupo, la sulfadiazina es la que se ve más veces implicada (o su metabolito N-

acetilsulfadiazina), ya que se da a altas dosis a pacientes inmunodeprimidos con encefalitis toxoplasmática (Libro del Residente de Urología, pag. 764).

2.1.6.3 Triamtereno

Este diurético del grupo de los ahorradores de potasio solía usarse para el tratamiento de la hipertensión arterial. Actualmente su uso ha disminuido, al igual que la incidencia de sus cálculos. Su incidencia se estima en un 0,4% de todos los cálculos, siendo mayor el riesgo de desarrollarlos en aquellos pacientes con antecedentes de historia litiásica. Aquí también constituye un factor de riesgo la dosis administrada y el pH urinario ácido.

2.2 Litogénesis:

2.2.1 Generalidades

La litogénesis es el conjunto de procesos fisicoquímicos y biológicos que conducen a la sobresaturación de la orina y a la formación de un cálculo urinario. Los mecanismos implicados en el proceso litiásico son múltiples y complejos, aunque aún no son bien comprendidos. La litogénesis puede dividirse en dos fases principales:

- La cristalogénesis, que corresponde a las etapas de formación de los cristales para reducir la sobresaturación de la orina, tanto en la persona normal como en la litiásica;

- La calculogénesis, que conduce al proceso litiásico propiamente dicho y explica los procesos de retención, agregación y conversión de los cristales, responsables de la formación, el crecimiento y la transformación del cálculo. Por definición, esta fase, al contrario que la cristalogénesis, sólo se observa en los pacientes litiásicos (Daudon, M., 2014).

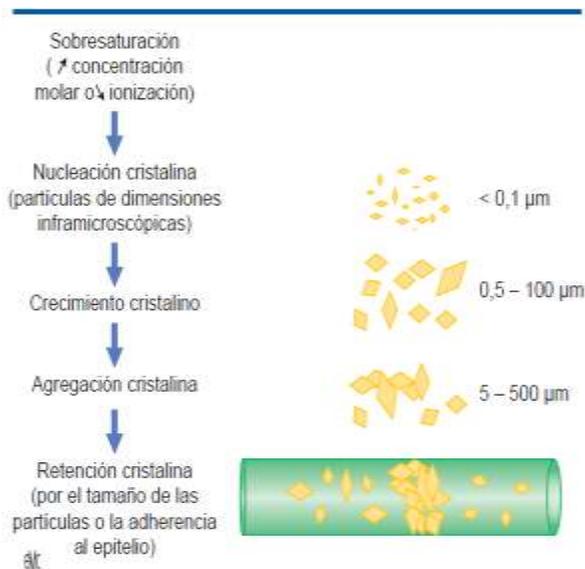


Figura 7: Principales etapas de la litogénesis
 Tomada de Daudon, M. (2014).
 Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1–14.
[http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

2.2.1.1 Cristalogénesis:

Se la debe considerar como un proceso multifactorial no patológico en sí, salvo casos especiales, que puede observarse tanto en la persona normal como en la persona litiásica. Desde un punto de vista estrictamente fisicoquímico, la cristalogénesis tiene por objeto reducir la sobresaturación de la orina por uno o más solutos que se encuentran en ella en concentración excesiva. Consta de varias fases (Figura 7):

- la primera es la sobresaturación de la orina por una o más sustancias cristalizables;
- La segunda es la nucleación cristalina, es decir, el paso al estado sólido de la especie que está sobresaturada. Esta fase conduce a la formación de partículas cristalinas de pequeño tamaño (partículas de 5-200 nanómetros invisibles en microscopia óptica);
- La tercera fase es el crecimiento de los cristales formados, con la consecuencia de un aumento de tamaño de las partículas por agregación de nuevas moléculas. Los cristales resultantes son visibles en microscopia óptica y alcanzan comúnmente un tamaño de 1-50 nm;
- La cuarta fase corresponde a la agregación cristalina, que genera partículas de 10-100 μ m, aunque algunos agregados pueden superar los 250 μ m. Esta fase, que puede ser simultánea a la fase de crecimiento de los cristales, es la etapa principal y favorece el crecimiento rápido de las partículas cristalinas (Daudon, M., 2014).

2.2.1.2 Calculogénesis:

Propia de las personas litiásicas, agrupa todos los procesos que conducen al desarrollo de cálculos y a su evolución a partir de los cristales formados durante las etapas precedentes. Consta a su vez de varias fases:

- La retención de las partículas, que constituye la primera etapa de la formación del cálculo;

- La agregación de nuevos cristales, lo que favorece el crecimiento del cálculo;
- La conversión de los cristales, que modifica las fases cristalinas constitutivas y la morfología (Daudon, M., 2014).

2.2.2 Sobresaturación de la orina:

El grado de saturación S para una especie determinada se define como la relación del producto de actividad iónica de la sustancia con su producto de solubilidad (K_{ps}). El producto de solubilidad representa la concentración soluble máxima de la sustancia en el medio. La actividad iónica es igual al producto de las concentraciones molares de iones que componen la sustancia cristizable, multiplicada por un coeficiente que incluye diversos parámetros, sobre todo la fuerza iónica de la orina, la carga de los iones y su diámetro en solución. Otros factores, en especial la temperatura, deben tenerse en cuenta para determinar la actividad iónica, pero se pueden considerar prácticamente constantes en la orina humana in vivo. Cuando la actividad iónica de la sustancia es superior a su producto de solubilidad, es decir, cuando S es superior a 1, la solución está sobresaturada con relación a esta sustancia. A partir de esta fase, la sustancia es, en teoría, capaz de cristalizarse (Daudon, M., 2014).

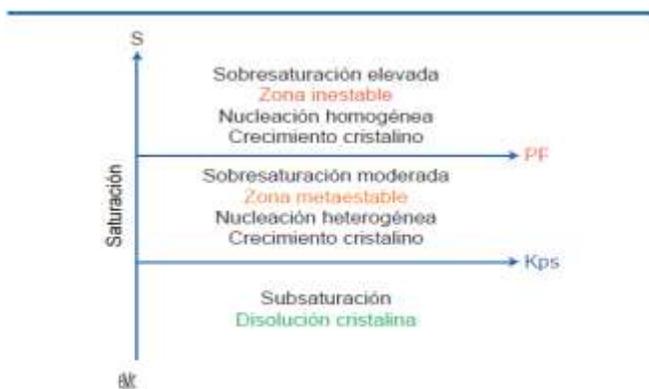


Figura 8: Niveles de saturación urinaria y consecuencias sobre la cristalización. El producto de solubilidad (K_{ps}) representa la concentración máxima soluble de una determinada especie cristalina. El producto de formación (PF) corresponde al nivel de sobresaturación a partir del cual los cristales pueden formarse con rapidez.

Tomado de Daudon, M. (2014).

Aunque puede considerarse que la sobresaturación es el mecanismo fundamental y necesario para la aparición de las partículas cristalinas, no basta para inducir la cristalización, pues también deben considerarse factores termodinámicos. Cuando la sobresaturación es baja, el tiempo necesario para la formación de un germen cristalino suele ser superior al tiempo de permanencia de la orina en el árbol urinario. Cuanto más se eleva el nivel de sobresaturación, más se acelera la cinética de cristalización y mayor es el número de cristales formados por unidad de tiempo. En paralelo, disminuye el número de moléculas necesarias para la formación de un germen cristalino (Daudon, M., 2014).

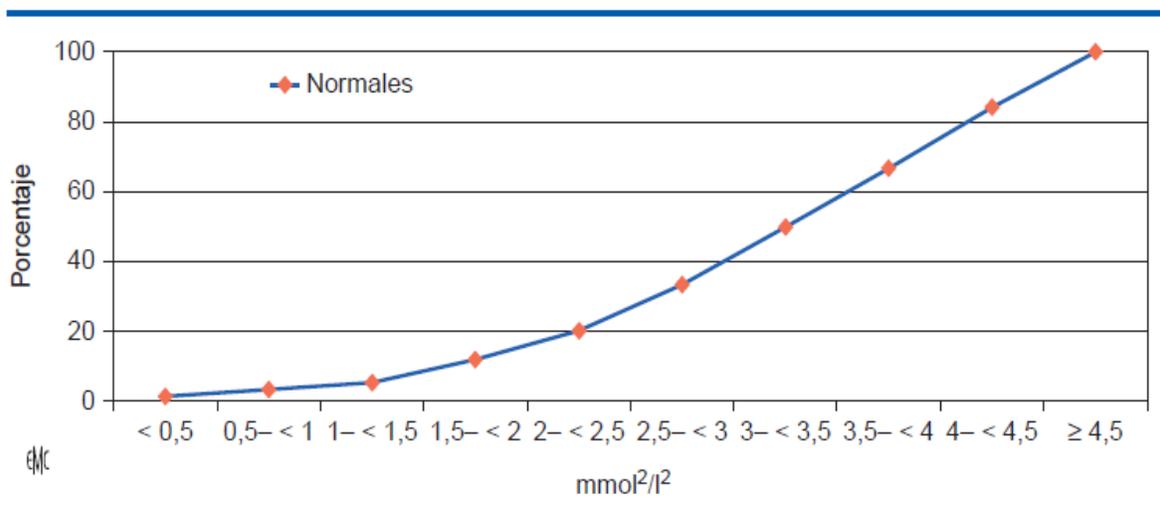


Figura 9: Influencia del producto molar oxalocálcico sobre la frecuencia de los cristales de oxalato de calcio en la orina de las personas normales ($n = 350$). Tomado de Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1-14. [http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

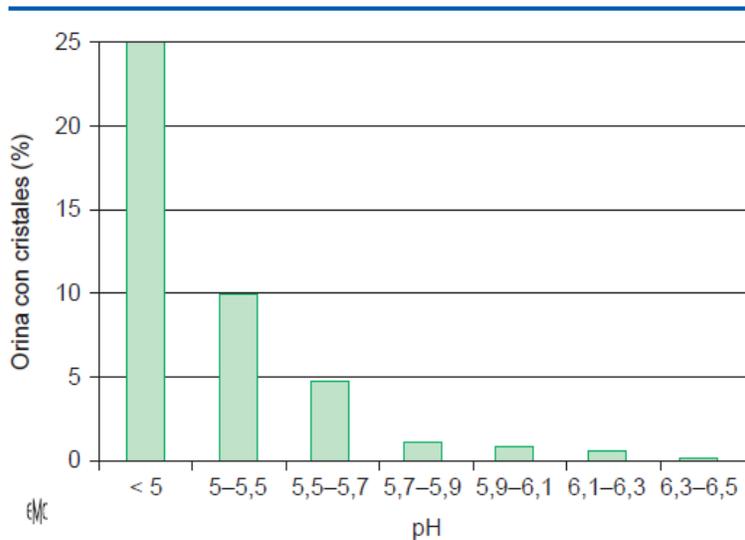


Figura 10: Influencia del pH urinario sobre la frecuencia de cristalización del ácido úrico dihidratado.

Tomado de Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1-14. [http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

Las causas principales de sobresaturación urinaria generadoras de cristalización son la hipercalciuria, la hiperoxaluria, la hiperuricosuria, la hiperfosfaturia, la hiperacidez o la hiperalcalinidad de la orina, así como el defecto de concentración de algunas sustancias como el citrato o el magnesio urinarios. A estas causas frecuentes en materia de litiasis se añaden otras menos comunes, asociadas a contextos patológicos específicos (cf supra) como:

- alteraciones congénitas del metabolismo de las purinas (síndrome de Lesch-Nyhan, déficit de adenina fosforribosiltransferasa, déficit de xantina deshidrogenasa)
- contextos infecciosos como las infecciones crónicas del árbol urinario por gérmenes ureolíticos
- consumo crónico de algunos medicamentos: que producen cambios metabólicos como los laxantes, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los uricosúricos, los acidificantes o los alcalinizantes urinarios o, incluso, los inhibidores de la lipasa digestiva; o que, debido a su baja solubilidad intrínseca y a su alta excreción urinaria, son

capaces de cristalizarse en el riñón y en las vías urinarias, formar cálculos y causar insuficiencia renal (por ejemplo: sulfadiazina, indinavir, atazanavir, etc.)

2.2.3 Nucleación cristalina:

Cuando el nivel de sobresaturación es suficiente, las moléculas disueltas no disociadas que se han formado a partir de los iones en solución se agrupan para constituir partículas cristalinas. Esta fase de «particularización» o de «nucleación cristalina» puede expresarse de dos maneras: nucleación homogénea y nucleación heterogénea (daudon M., 2014).

2.2.3.1 Nucleación homogénea:

Corresponde a la cristalización espontánea de una especie cuyo nivel de sobresaturación es suficiente para formar cristales durante el tiempo de tránsito o de permanencia de la orina en el árbol urinario. Se entiende entonces que la nucleación homogénea en los túbulos requiere valores de sobresaturación más elevados que los necesarios, por ejemplo, para una nucleación homogénea en la vejiga (Daudon M., 2014).

2.2.3.2 Nucleación heterogénea:

La nucleación heterogénea requiere niveles de sobresaturación más bajos que la nucleación homogénea. Corresponde a situaciones en que los cristales se forman en contacto con otras partículas, como los cristales preexistentes, o incluso residuos epiteliales o celulares que cumplen

una función de inductores. Se considera que este proceso es la causa principal de las litiasis del aparato urinario. En la práctica, ácido úrico, urato de sodio, brushita, carbapatita y whitlockita son los nucleadores principales del oxalato de calcio, con mucho el elemento más frecuente y abundante de los cálculos urinarios. De manera recíproca, el oxalato de calcio, sobre todo en su forma monohidratada, puede ser un nucleador heterogéneo del ácido úrico, lo que explica la frecuencia relativamente elevada de las litiasis mixtas oxalúricas (cerca del 10% de los cálculos), cuyo núcleo puede estar compuesto alternativamente por ácido úrico o por oxalato de calcio.

2.2.4 Crecimiento de los cristales:

El crecimiento de los cristales asegura la transformación de las partículas cristalinas primarias de algunas decenas de nanómetros en cristales de algunos micrómetros o decenas de micrómetros. El tiempo necesario para este crecimiento depende de varios factores, entre los que se destacan la sobresaturación y el flujo urinario. En la práctica, este tiempo es a menudo superior a la duración del tránsito tubular de la orina y, por tanto, no permite que los cristales nucleados en la luz de la nefrona alcancen un tamaño suficiente para provocar su retención en los túbulos renales, de 15-200 μm de diámetro.

2.2.5 Agregación de los cristales:

Entre los mecanismos que contribuyen a la retención de los cristales y, por tanto, potencialmente, a la formación de cálculos, se destaca la agregación de los cristales, que se

considera como una etapa fundamental de los procesos litiásicos. Al contrario que el crecimiento, la agregación de los cristales es un proceso que puede ser muy rápido. Participan las fuerzas de atracción electrostática y las interacciones entre partículas cristalinas y macromoléculas urinarias, a menudo de alta carga electronegativa. De la agregación pueden derivar partículas voluminosas, a veces superiores a 200_μm, capaces de formarse en menos de 1 minuto y, por consiguiente, aptas para ser retenidas en el riñón, incluso en los túbulos colectores. Para combatir este proceso de agregación, el organismo ha desarrollado varios medios de defensa que se suman al concepto general de inhibición de la cristalización (cf infra).

2.2.6 Retención de las partículas:

La formación de cristales en la luz de los túbulos es un fenómeno común, incluso en las personas normales, cuando la orina está bien concentrada, sobre todo debido a aportes hídricos insuficientes. Si se considera que cerca del 15% de la orina de la primera micción matinal de las personas sanas contiene cristales, en especial weddellita, es probable que una parte de estos cristales se forme en las nefronas, pero no producen manifestaciones clínicas especiales porque habitualmente son evacuados con la orina y excretados en las cavidades renales. La evacuación está facilitada por el glucocáliz, película protectora rica en glucosaminoglucanos que tapiza el epitelio tubular y limita los riesgos de adherencia cristalina a las membranas celulares. Sin embargo, algunos cristales pueden pegarse a la superficie de las células. Intervienen entonces procesos de defensa que consisten en aumentar la producción de glucocáliz, inducir la endocitosis de los cristales y destruirlos lentamente en los lisosomas intracelulares, tanto por acidificación del medio como por acción del contenido enzimático de los lisosomas con el fin de

reciclar los componentes. Las fases de la endocitosis y, luego, de la destrucción de los cristales son etapas relativamente lentas que no bastan para eliminar cristales numerosos o renovados de manera constante por procesos cristalogénicos muy activos (Dudan M., 2014). La adherencia cristalina a las células epiteliales se ve facilitada por cualquier alteración del epitelio tubular. Esto puede ser la consecuencia de:

- un defecto de producción de glucocálic
- una agresión química previa (medicamentos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, concentración intraluminal excesiva de iones oxalato responsables de un estrés oxidativo);
- una agresión física directa (lesiones inducidas por los propios cristales, sobre todo si son angulosos: agujas y varillas de brushita, agujas de carbapatita, agujas de urato de sodio e incluso cristales cuadráticos de weddellita).

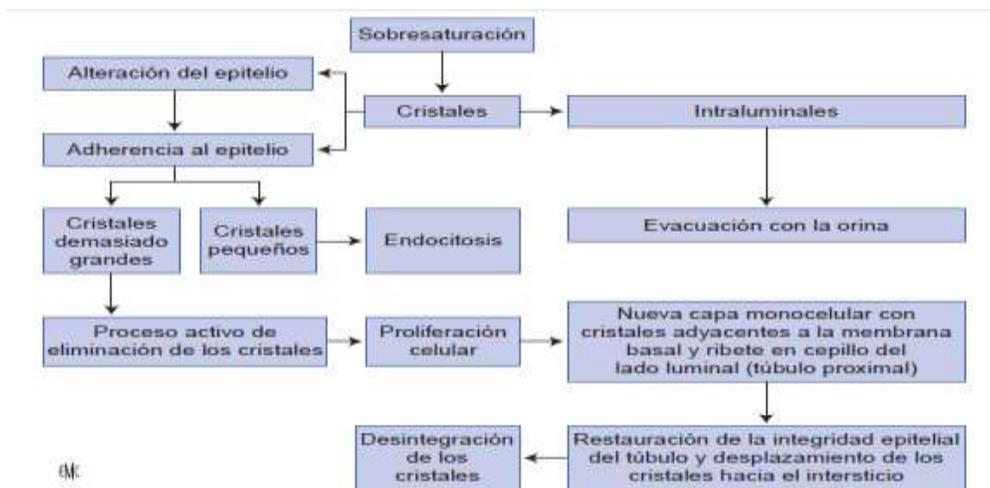


Figura 11: Proceso de eliminación de los cristales formados en la luz de las nefronas.

Tomado de Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1–14. [http://doi.org/10.1016/S1761-](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

2.2.7 Placas de Randall

La zona medular profunda del riñón y la papila renal son los lugares predilectos de este proceso, descrito en 1936 por el urólogo estadounidense Alexander Randall, quien más adelante expuso su teoría de la litogénesis en varios artículos. Los estudios en una serie autopsica de 1.154 pares de riñones condujeron a Randall a describir lesiones papilares, constituidas por depósitos subepiteliales y a veces en la superficie de la papila en alrededor del 20% de los casos que no habían sido seleccionados debido a la presencia de antecedentes litiásicos. En esta cohorte de pacientes fallecidos por razones muy diversas, el 5,6% tenía riñones con uno o más cálculos de oxalato de calcio pegados al epitelio papilar por medio de una calcificación tisular de fosfato de calcio. Randall formuló entonces la hipótesis de que las calcificaciones subepiteliales papilares podían ser el *primum movens* del proceso litiásico en numerosos pacientes (Daudon M. 2014).

2.2.7.1 Fisiopatología:

El punto de partida de la placa de Randall se encuentra en la membrana basal de la porción delgada de las asas de Henle largas de la zona medular profunda (Evan, Andrew et al. 2003). A este nivel se observan los primeros depósitos cálcicos, aislados y pequeños (de alrededor de 50 nm). Estos depósitos, siempre formados por apatita, se presentan como esferas compuestas por varias capas, donde se mezclan cristales de apatita y matriz orgánica. La coalescencia de las partículas de apatita mezcladas con colágeno de tipo 1 rico en ácido hialurónico en el intersticio conduce a la formación de verdaderas placas que se extienden alrededor de los vasos rectos y de

los túbulos colectores y, a continuación, al epitelio papilar. La ruptura del epitelio, por un mecanismo no dilucidado aún, hace aparecer la placa en la superficie de la papila y permite que las moléculas, en estado de sobresaturación en la orina emitida por los túbulos colectores vecinos, se cristalicen sobre la placa formada por elementos fosfocálcicos y materia orgánica (Daudon M., 2014).

2.2.7.2 Litogénesis sobre la placa de Randall:

La placa de carbapatita que asoma en la superficie del epitelio papilar puede, en una primera fase, ser cubierta por nuevas capas de fosfatos cálcicos procedentes de la orina circundante antes de actuar como nucleador heterogéneo para la cristalización del oxalato de calcio. La placa también puede captar cristales preformados en los túbulos colectores y macromoléculas contenidas en la orina, como la proteína de Tamm-Horsfall (THP) o la osteopontina (Daudon M. 2014).

2.2.8 Inhibidores de cristalización:

La orina es un medio de composición complejo y variable donde numerosas sustancias pueden estar implicadas en los procesos de sobresaturación y de cristalización. Unos favorecen la formación de los cristales y los otros se oponen a través de diversos mecanismos. Numerosos compuestos naturalmente presentes en la orina son capaces de oponerse a las diversas etapas de la litogénesis. Según su naturaleza, los inhibidores pueden intervenir en todas las etapas de la cristalogénesis. Están presentes en las personas normales y en los pacientes litiásicos, pero en

general son menos eficaces en estos últimos, ya sea porque su cantidad es insuficiente con relación a la de los promotores de la cristalización o porque presentan modificaciones estructurales que alteran su eficacia (Daudon M., 2014).

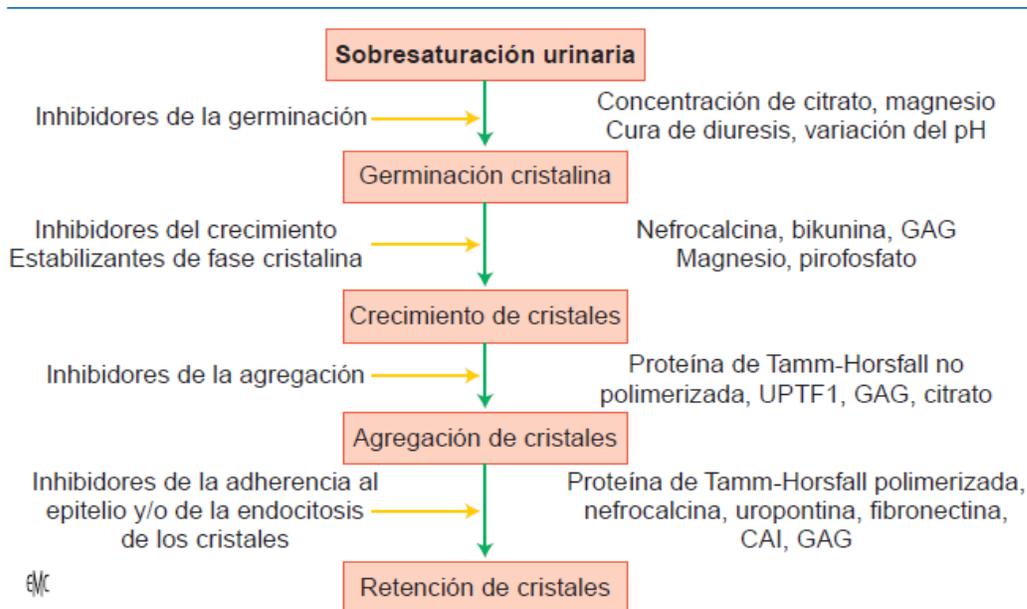


Figura 12: Mecanismos de inhibición cristalina en las diversas etapas de la cristalogénesis.

Tomado de Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1–14. [http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

De forma esquemática, se distinguen dos categorías principales de inhibidores en función del mecanismo de acción. La primera corresponde a moléculas capaces de reducir la sobresaturación al reducir uno de los iones que componen las especies cristalizables como el calcio, el oxalato o el fosfato. Estos inhibidores son iones mono o poli atómicos de bajo peso molecular, como, por ejemplo, los iones citrato o magnesio. Para ser eficaces, deben estar presentes en concentraciones molares elevadas, del mismo orden de magnitud que el de los iones a los que compleja. El citrato está considerado como el mejor de estos inhibidores de bajo peso molecular, no sólo por sus

propiedades comprobantes, que dependen de su gran afinidad por el calcio, sino también por su capacidad para formar otros complejos moleculares, sobre todo complejos fosfocitratos con los iones fosfatos. Los iones así formados tienen otras propiedades inhibitorias, en particular con relación a los fosfatos de calcio que, como se vio antes, pueden contribuir a la nucleación heterogénea del oxalato de calcio. Por último, el citrato, por acción sinérgica con macromoléculas urinarias, tendría propiedades antiagregantes, sobre todo frente a cristales de oxalato de calcio. Puede actuar también sobre el crecimiento de los cristales (Daudon M., 2014).

Otros inhibidores son conocidos por su acción directa sobre los cristales, ocupando los sitios de crecimiento situados en su superficie. Estos inhibidores, que pueden ser iones de bajo peso molecular como los pirofosfatos o, al contrario, macromoléculas filtradas por los glomérulos o producidas por el epitelio tubular, son activos en concentraciones mucho más bajas que los precedentes. Entre los inhibidores macromoleculares, algunos tienen la propiedad de oponerse a la agregación o a la adherencia de los cristales al epitelio. Pertenecen básicamente a dos familias químicas: los glucosaminoglucanos y las glucoproteínas (Daudon M. 2014).

Inhibidores de bajo peso molecular (< 1.000 dalton)	Inhibidores de alto peso molecular (> 10.000 dalton)
<i>Cationes</i>	<i>Glucosaminoglucanos</i>
Magnesio	Sulfato de condroitina
Cinc	Sulfato de heparán
Hierro	Sulfato de dermatán
Aluminio	Ácido hialurónico
<i>Aniones</i>	<i>Proteínas</i>
Citrato	Nefrocalcina
Fosfocitrato	Proteína de Tamm-Horsfall
Fosfocitrato	Uropontina
Pirofosfato	Calprotectina
Ácidos y aminoácidos dicarboxílicos:	Fibronectina
– glutamato	Bikunina
– aspartato	Fragmento 1 de la protrombina
– succinato	Litostatina
– tartrato	<i>Crystal adhesion inhibitor</i>

Tabla 7: Principales inhibidores urinarios de la cristalización de las sales cálcicas. Tomado de Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1–14. [http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

2.2.9 papel del PH urinario:

El pH urinario influye de manera considerable en la ionización de las moléculas promotoras o inhibidoras de la orina. Este efecto tiene consecuencias notables sobre el equilibrio urinario, la eficacia de la inhibición y los riesgos de nucleación heterogénea del oxalato de calcio, así como sobre la cristalización de numerosas especies: por ejemplo, ácido úrico, uratos y fosfatos. La precipitación espontánea de las especies dependientes del pH, es decir, el ácido úrico y los ortofosfatos cálcicos (carbapatita y fosfato amorfo de calcio carbonatado), está muy influida por el valor del pH urinario (Daudon M. 2014).

2.3 Factores que contribuyen al desarrollo de la litiasis renal:

En los apartados anteriores se trataron diversas condiciones metabólicas que son frecuentes en personas con litiasis renal, y para las cuales se ha demostrado una clara asociación. Ahora se tratarán condiciones no metabólicas que son consideradas factores de riesgo para la formación de cálculos y posterior litiasis.

2.3.1 Sexo:

Tradicionalmente, la litiasis afecta más a los hombres que a las mujeres (Campbell Urology, pag. 1257), estas diferencias se habían explicado por una asociación entre la testosterona y el incremento de la excreción de oxalato con disminución de la excreción de citrato, basados en experimentos con modelos animales. No obstante, Koendler et al. (2015) concluyeron (en un modelo seres humanos) que no existe una asociación significativa entre los niveles de hormonas esteroideas y el riesgo de litiasis renal en hombres. Una explicación más convincente fue dada por Perinpam Majural et al (2016), quienes concluyeron que existen diferencias en los mecanismos de la sed y la acción de la vasopresina entre ambos sexos, lo que conduce a que los hombres excreten un mayor número de osmoles y un menor volumen de orina por día que las

mujeres. Lo que es consistente con los patrones de diferencia observados entre hombres y mujeres

2.3.2 Raza/etnia:

En estudios hechos en Estados Unidos se encontró que la prevalencia de la litiasis renal es mayor en hombres blancos, seguidos por hispanos, asiáticos, y en último lugar los afroamericanos. En el caso de las mujeres, la mayor prevalencia se presenta también en la raza blanca, seguida de las mujeres asiáticas (Campbell Urology, pag. 1257).

2.3.3 Edad:

La incidencia de litiasis renal en personas menores de 20 años es relativamente poco común, mientras que su pico se presenta entre la cuarta y sexta décadas de la vida. En las mujeres se presenta una distribución bimodal, presentándose un segundo pico en la incidencia en la sexta década de la vida que corresponde con el inicio de la menopausia (Campbell Urology, pag. 1258).

2.3.4 Clima:

Existe una alta prevalencia de litiasis en sitios calientes, áridos o de clima seco; como montañas, desiertos, o áreas tropicales (Campbell Urology, pag. 1258). Al respecto, Atan Luiz et al. (2005) realizaron un estudio en empleados hombres de una industria metalúrgica, los cuales estaban expuestos a altas temperaturas. El estudio concluyó que existía un mayor riesgo en las personas que trabajaban en ambientes más calurosos, debido a la continua deshidratación, que resultaba en un menor volumen urinario e hipocitraturia. Esto podría explicar también la manera en la que influye el clima en el desarrollo de la litiasis renal.

2.3.5 Ocupación:

Igual que en el punto anterior, las profesiones que están relacionadas con la exposición a altas temperaturas se consideran factores de riesgo para la litiasis renal (Campbell Urology, pag. 1259). Por ejemplo, se demostró que los empleados de la industria metalúrgica expuestos a muy altas temperaturas presentaban un riesgo nueve veces mayor para litiasis renal que otros trabajadores no expuestos al calor (Atan Luiz et al., 2005).

2.3.6 Índice de masa corporal y peso:

Se conoce que un alto índice de masa corporal (IMC) y la ganancia de peso son actores de riesgo independientes para litiasis renal. Evidencia reciente vincula la obesidad y la resistencia a la insulina con el bajo PH urinario y la formación de cálculos de ácido úrico (Campbell Urology, pag. 1259). Los sujetos con un alto IMC excretan más oxalato urinario, ácido úrico, sodio y fósforo que aquellos con un IMC más bajo. Se sugiere que la asociación de la obesidad con la formación de cálculos de oxalato de calcio es debido principalmente al incremento en la excreción de promotores de la formación de cálculos renales (Campbell Urology, pag. 1259).

2.3.7 Dieta:

La dieta juega un papel fundamental en el desarrollo de la litiasis renal. Como se mencionó en apartados anteriores, el consumo de algunas sustancias puede contribuir tanto al aumento del riesgo como a una protección contra el desarrollo de litiasis renal. En la tabla 8 se ilustran algunos factores dietarios que promueven la litogénesis. De manera similar, en la tabla 9 se ilustran factores dietarios que inhiben la litogénesis. Adicionalmente, Ferraro, Pietro et al (2016) concluyeron que la ingesta de cafeína está independientemente asociada con una disminución del riesgo de incidentes por cálculos renales; y Soldati Laura et al. (2014) concluyeron que algunos

componentes típicos de la dieta mediterránea generan cierta protección a los individuos con alto IMC a padecer litiasis renal.

Factor dietario	Mecanismo propuesto
Oxalato	Incremento en la excreción urinaria de oxalato
Sodio	Incremento en la excreción urinaria de calcio
Proteína animal	Incremento en la excreción urinaria de calcio y ácido úrico; reducción en la excreción urinaria de citrato
Vitamina C	Incremento en la generación y excreción de oxalato
Carbohidratos	Incremento en la excreción urinaria de calcio

Tabla 8: Factores dietarios promotores de la litogénesis y su mecanismo

Tomado de Negri, A. L., Spivacow, F. R., & Valle, E. E. D. E. L. (2013). La dieta en el tratamiento de la litiasis urinaria: bases fisiopatológicas. *Medicina (Buenos Aires)*, 73(1), 267–271.

Factor dietario	Mecanismo propuesto
Calcio	Unión en el intestino al oxalato dietético; reducción del oxalato urinario
Potasio	Incremento en la excreción de citrato urinario
Magnesio	Reducción en la absorción del oxalato dietario; inhibición de la formación de cristales de oxalato de calcio

Tabla 9: Factores dietarios inhibidores de la litogénesis y su mecanismo

Tomado de Negri, A. L., Spivacow, F. R., & Valle, E. E. D. E. L. (2013). La dieta en el tratamiento de la litiasis urinaria: bases fisiopatológicas. *Medicina (Buenos Aires)*, 73(1), 267–271.

2.3.8 variantes anatómicas:

Las teorías anatómicas de la litogénesis propugnan que la orina es una solución sobresaturada para algunos de sus constituyentes cristalinos y que aquellas situaciones que provoquen ectasia favorecerán la precipitación y retención de estructuras cristalinas y su ulterior crecimiento (tabla

10). Por otra parte, la ectasia propicia el desarrollo de infecciones que, desde el punto de vista de la patogenia de la litiasis, son un factor contribuyente de gran importancia, en especial, las producida por gérmenes ureolíticos (Nefrología clínica Avendaño, página 551).

- *Renales*
 - Riñón en herradura
 - Riñón en esponja
 - Riñón poliquístico
 - Ectopia renal
 - Quistes del seno renal
 - Necrosis papilar
 - Tuberculosis renal
 - Pielonefritis crónica
 - Inmovilización en decúbito
- *Caliectasias*
 - Megacaliosis
 - Quistes caliciales
 - Divertículos caliciales
 - Estenosis ureteropiélicas
- *Ureterales*
 - Megauréter
 - Duplicidad de vías
 - Reflujo vesicoureteral

- Ureterocele
- Ureterohidronefrosis

Tabla 10: anomalías anatómicas asociadas con la litiasis renal.

Tomado de Nefrología clínica Avendaño, página 551

2.4 Factores genéticos de la litiasis renal:

La litiasis renal es una enfermedad multifactorial, por lo que requiere que representen una serie de condiciones para que se desarrolle. Uno de los factores que más se ha estudiado en los últimos años es la genética subyacente a la fisiopatología de la enfermedad. Takahiro Yasui et al (2013) estudiaron la asociación de tres loci (5q35.3, 7p14.3 y 13q14.1) con el riesgo de nefrolitiasis en la población japonesa. En el estudio concluyeron que “los tres loci se asociaron con la nefrolitiasis, al menos en la población japonesa”. Además, el estudio demostró que la acumulación de alelos de riesgo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en estos tres loci incrementaba el riesgo de desarrollar de nefrolitiasis. Los resultados de un análisis de genes que codifican proteínas cerca de los loci 5q35.3, 7p14.3 y 13q14.1 son indicativos de varias

asociaciones potenciales con nefrolitiasis. El gen SLC34A1 situado en la región RGS14-SLC34A1-PFN3-F12 codifica para NPT2a, un miembro de la familia cotransportador tipo IIa de sodio-fosfato, que está altamente expresado en el riñón. La familia de proteínas NPT2a, que se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales del túbulo proximal renal, es esencial en el mantenimiento de la homeostasis del fosfato. Se ha reportado que las mutaciones en SLC34A1 causan nefrolitiasis hipofosfatémica y osteoporosis en seres humanos. En análisis Quantitative trait locus (QTL) hechos en el estudio de Takahiro y colegas, rs12654812, situado cerca de SLC34A1, se asoció con los niveles de fósforo en suero. Ya que SLC34A1 codifica la proteína NPT2, un miembro de la familia de cotransportador de tipo II de sodio-fosfato, la presencia de SNP rs12654812 se asocia con reducción de la función NPT2, lo que resulta en la reducción subsiguiente de los niveles de fósforo en suero y un aumento del riesgo de desarrollo de nefrolitiasis.

Por otro lado, los SNPs rs12669187 y rs1000597 sobre el cromosoma 7p14.3 se encuentran entre el gen FAM188B (5,2 kb corriente abajo), y el gen de AQP1 (14,2 kb corriente arriba), respectivamente. Sin embargo, el papel de FAM188B en la patogenia de la nefrolitiasis aún no se ha dilucidado. La Acuaporina-1 se expresa abundantemente en el riñón, funcionando como un canal de agua. Además, ratones en los que se anula AQP1 exhiben una reducida permeabilidad osmótica en la membrana del tubo proximal renal y se deshidratan gravemente después de la privación de agua, lo que sugiere un papel importante para acuaporina-1 en los mecanismos de concentración urinaria. Por lo tanto, los SNPs rs12669187 y rs1000597 son susceptibles de ser asociados con la regulación de FAM188B y / o expresión AQP1 y pueden afectar el proceso de concentración de la orina y aumentar el riesgo de desarrollar litiasis renal (Takahiro Yasui et al 2013).

Rungroj Nanyawan et al. (2014) concluyeron que SNPs en BGLAP, PAR 6, AHSB, HAO1, y CD44 están potencialmente asociados con la litiasis renal en Tailandia. En un metaanálisis (Zhou, Tian-Biao et al. 2014) se concluyó que los polimorfismos en los genes VDR BSMI, Fok1, Taq I y ApaI que codifican para el receptor de la vitamina D no se asociaron con el riesgo de litiasis renal en poblaciones generales y en los caucásicos. Sin embargo, el alelo f de Fok1 y el genotipo ff, el genotipo TT Taq I y los polimorfismos del gen ApaI se asociaron con el riesgo de litiasis renal en los asiáticos. Guha Manalee et al. (2015) sugieren que RSCa y CLDN14 son genes candidatos para explicar la predisposición individual a los cálculos renales de calcio en la población de la parte este de India. Yong Xu et al. realizaron un estudio (2014) en el que sus resultados mostraron una asociación significativa entre los polimorfismos del gen DGKH y los cálculos de oxalato de calcio en la población china; también mencionan que dicha asociación se debe a que el estrés oxidativo inducido por oxalato contribuye a la activación de la PKC, que luego da lugar a la formación de cálculos renales. “Se sabe que DGKH es un regulador corriente arriba de la PKC. Cataliza la conversión de diacilglicerol a ácido fosfatídico, lo que conduce a la reducción de diacilglicerol. Diacilglicerol es conocido por ser un activador de varias isoformas de PKC. Es posible que la variación en el gene DGKH resulte en la reducción de la actividad de diacilglicerol quinasa, lo que conduce a un aumento de la señalización de PKC. Finalmente, se produce hipercalciuria debido a la activación de PKC. Aunque se necesitan más investigaciones para validar la hipótesis..”. Finalmente Khaleel Anas et al. (2015) sugieren que el SNP rs4236480 del gen de canales de calcio TRPV5 tiene una asociación significativa con la multiplicidad de cálculos en pacientes con nefrolitiasis por calcio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO:

Se realizó un estudio de casos y controles. Para ello se revisaron en el archivo del Hospital Universitario Erasmo Meoz (previa autorización del comité de ética de dicha institución) las historias clínicas correspondientes a los pacientes que acudieron al servicio de urgencias en el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 2016 y el 30 de Enero de 2017 y que además tuvieran como diagnóstico litiasis de vías urinarias. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (explicados en el siguiente apartado). Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se procedió a llenar la primera parte del instrumento (datos sociodemográficos) con la información de la historia clínica, así como a registrar el número telefónico de cada paciente. Posteriormente se contactó por vía telefónica a cada uno de los pacientes con la finalidad de realizar los demás apartados del instrumento y, de esa manera completar la recolección de datos.

En el caso de los controles, estos fueron seleccionados entre los pacientes que consultaron a urgencias del Hospital Universitario Erasmo Meoz y que no presentaban litiasis de vías urinarias en el momento. Se realizó un muestreo con relación 1:1 entre casos y controles. Para escoger a los controles se tuvo en cuenta la edad, el sexo, el sitio de procedencia y el nivel socioeconómico de los casos, de manera que dichas variables fuesen lo más próximas posibles entre casos y controles.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

3.2.1 Criterios de inclusión: los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Confirmación del diagnóstico a través de imágenes o visualización directa del cálculo en cirugía.
- Paciente mayor de 18 años

3.2.2 Criterios de exclusión: Los siguientes son criterios de exclusión:

- Paciente con algún tipo de malformación de vías urinarias congénita (riñón en herradura, uréter doble, ectopia renal, etc..) o adquirida (proceso cicatrizal debido a pielonefritis, antecedente de intervenciones urológicas)
- Paciente con enfermedad congénita que aumente el riesgo de presentar litiasis de vías urinarias (cistinuria, acidosis tubular renal, etc..)
- Pacientes en estado de embarazo

3.3 VARIABLES:

Las variables medidas fueron las siguientes:

- Sexo
- Edad
- Índice de masa corporal
- Antecedentes familiares de litiasis de vías urinarias
- Antecedente de hipertensión
- Antecedente de diabetes mellitus tipo 2
- Antecedente de infección de vías urinarias en los últimos 6 meses
- Cantidad de agua consumida al día
- Cantidad de proteínas consumidas al día
- Cantidad de sodio consumido al día
- Cantidad de potasio consumido al día

3.4 INSTRUMENTO:

1. Datos sociodemográficos:

Edad: _____ Sexo: _____

Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____

2. Datos clínicos:

IVU reciente (6 meses): Si__ No__

-Indique si alguno de los siguientes miembros de su familia padece litiasis urinaria, en caso afirmativo señale cuántos de ellos:

a) Padre b) Madre c) Hijos d) Hermanos e) tíos

-Señale si presenta alguna de estas enfermedades:

a) Obesidad b) hipertensión c) diabetes

Fuente: tomado y modificado del cuestionario sobre factores de riesgo urolitiasis del servicio andaluz de salud.

9

Descripción del alimento / bebida

HORA	OCASIÓN	CAN-TIDAD	ALIMENTO/ BEBIDA	CAN-TIDAD	INGREDIENTE	PREPARACIÓN	QUE TANTO CONSUMIO

Fuente: www.iberomx.com/campus/publicaciones/clinica_nutric/pdf/Anexo1Formato.pdf

3.5 RECOLECCIÓN Y MANEJO DE LOS DATOS:

Como se mencionó anteriormente, los datos sociodemográficos fueron obtenidos de la historia clínica de los pacientes, mientras que los datos clínicos y de consumo de alimentos se obtuvieron directamente de los pacientes a través de contacto telefónico. En el caso de la encuesta alimentaria, en primer lugar se preguntó si posterior al episodio de litiasis urinaria había hecho algún cambio en las conductas alimentarias. Si la respuesta era afirmativa se le solicitaba que describiera como era la alimentación habitual antes del episodio de la manera más detallada posible, indicando cantidades de cada alimento en términos que el paciente pudiera comprender con facilidad (cucharadas, tazas, pocillos, etc.). En caso de que la respuesta fuera que no había realizado ningún cambio en la conducta alimentaria se le solicitaba que describiera de la manera más precisa posible los alimentos ingeridos el día inmediatamente anterior, incluyendo los líquidos. Al final se le interrogaba acerca de si los alimentos ingeridos ese día eran habituales en su alimentación, en el caso de una respuesta negativa se le solicitaba que describiera una alimentación habitual de manera específica y se volvía a llenar la encuesta con los nuevos datos. Para verificar de manera objetiva que el consumo de los alimentos proporcionado por los pacientes era habitual se les aplicó en una segunda llamada telefónica una encuesta sobre frecuencia de consumo de alimentos, en la que se les mencionaban una serie de alimentos y se les pedía que los clasificaran de acuerdo a su consumo en: diario, semanal, quincenal, mensual, ocasional o no los consume. Posteriormente se realizó la cuantificación del consumo de cada una de las variables alimentarias descritas (agua, calcio, potasio, proteína, sodio) basados en la cantidad de cada una de las variables presentes en los alimentos descritos en la encuesta sobre consumo de alimentos (donde se interrogó sobre las comidas ingeridas el día anterior) y en las cantidades ingeridas.

Luego de cuantificar el consumo de las variables alimentarias se procedió a ingresar todos los datos en el paquete estadístico *IMB SPSS STATISTICS versión 23* para su respectivo análisis estadístico.

4. RESULTADOS

Se revisaron en total 310 historias de pacientes con diagnóstico de litiasis de vías urinarias. De ellas 211 solo tenían el ingreso del paciente al servicio por lo que fueron descartadas. De las que quedaron, 60 cumplían algún criterio de exclusión, por lo que también se descartaron. De las 60, 55 no presentaban confirmación por estudios imagenológicos o confirmación directa, 2 presentaban alteraciones anatómicas y 3 se encontraban en estado de embarazo (figura 13).

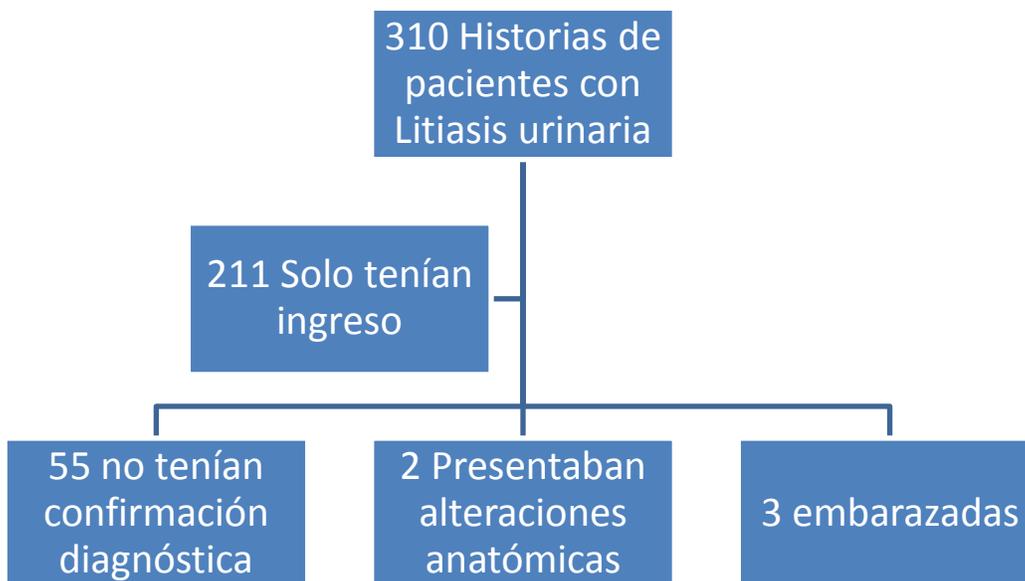


Figura 13.

Quedaron 39 pacientes que cumplían con los criterios para ser incluidos en el estudio. De ellos, 15 no participaron debido a diversas razones, entre ellas a que no contestaron el teléfono, el número que se consignó en la historia clínica no correspondía con el del paciente o decidieron que no les interesaba hacer parte del estudio (figura 14).

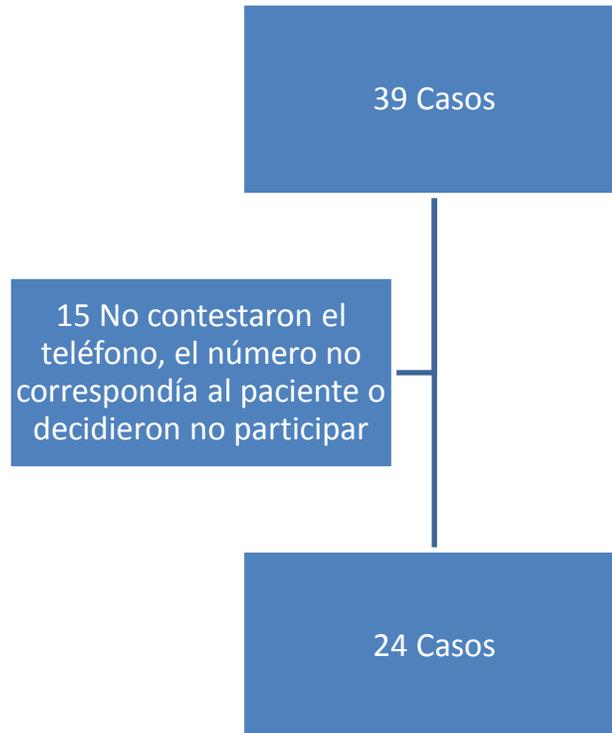


Figura 14.

Finalmente, quedaron 24 casos de pacientes con litiasis de vías urinarias que cumplían con los criterios y contestaron las encuestas realizadas.

Una vez ingresados los datos en el paquete *IMB SPSS STATISTICS versión 23* se procedió a agrupar los datos de consumo de alimentos en intervalos. Luego de ello se calcularon las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y las desviaciones estándar de las variables: edad, sexo, antecedente familiar de litiasis urinaria, antecedente de infección de vías

urinarias en los últimos 6 meses, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e índice de masa corporal. El análisis se realizó primero por separado para verificar la similitud entre ambos grupos (casos y controles) en ciertas variables (edad y sexo); de igual manera se observó la tendencia existente en las variables edad y sexo y su probable relación con la litiasis de vías urinarias. Para las variables: antecedente familiar de litiasis de vías urinarias, antecedente de infección de vías urinarias en los últimos 6 meses, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e índice de masa corporal; se realizó un análisis por separado y posteriormente se compararon ambas muestras.

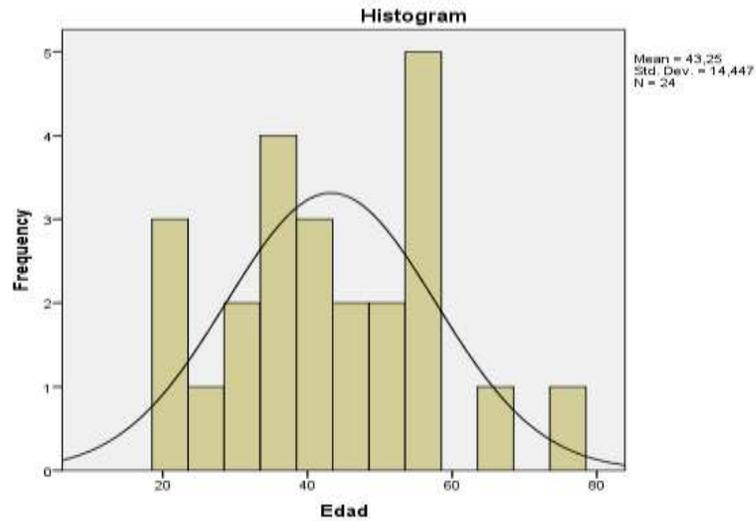
4.1 EDAD

4.1.1 Edad en los casos

La media de edad para los 24 pacientes fue de 43,25 años. La mediana fue 43 y la moda fue de 21 años. El rango de edad estuvo entre 21 y 75 años. La desviación estándar fue de 14,447. No se encontró un grupo de edad en el cuál exista un predominio de litiasis de vías urinarias, por lo que no consideramos que la edad pueda ser un factor de riesgo para desarrollar esta patología.

Edad		
N	Valid	24
	Missing	0
Mean		43,25
Median		43,00
Mode		21
Std. Deviation		14,447
Minimum		21
Maximum		75

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 21	3	12,5	12,5	12,5
28	1	4,2	4,2	16,7
30	2	8,3	8,3	25,0
34	1	4,2	4,2	29,2
35	2	8,3	8,3	37,5
37	1	4,2	4,2	41,7
41	1	4,2	4,2	45,8
43	2	8,3	8,3	54,2
48	2	8,3	8,3	62,5
51	1	4,2	4,2	66,7
52	1	4,2	4,2	70,8
55	2	8,3	8,3	79,2
60	1	4,2	4,2	83,3
67	1	4,2	4,2	87,5
68	1	4,2	4,2	91,7
64	1	4,2	4,2	95,8
75	1	4,2	4,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	



4.1.2 Edad en los controles

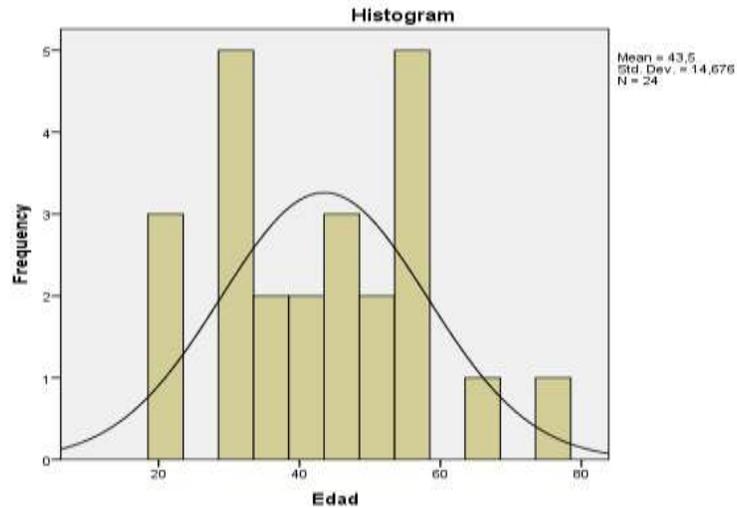
La media de edad en los 24 controles fue de 43,50, al igual que la mediana (43,50).

Por su parte, la moda fue 30 años. El rango estuvo entre 21 y 75 años, con una desviación estándar de 14,676. Se puede observar en el análisis que la edad media de casos y controles, así como su mediana y rango fue similar.

		Edad			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21	1	4,2	4,2	4,2
	22	2	8,3	8,3	12,5
	30	3	12,5	12,5	25,0
	32	1	4,2	4,2	29,2
	33	1	4,2	4,2	33,3
	34	1	4,2	4,2	37,5
	38	1	4,2	4,2	41,7
	42	1	4,2	4,2	45,8
	43	1	4,2	4,2	50,0
	44	1	4,2	4,2	54,2
	46	1	4,2	4,2	58,3
	47	1	4,2	4,2	62,5
	51	1	4,2	4,2	66,7
	52	1	4,2	4,2	70,8
	55	1	4,2	4,2	75,0
	56	1	4,2	4,2	79,2
58	3	12,5	12,5	91,7	
67	1	4,2	4,2	95,8	
75	1	4,2	4,2	100,0	
Total		24	100,0	100,0	

Statistics		
Edad		
N	Valid	24
	Missing	0
Mean		43,50
Median		43,50
Mode		30 ^a
Std. Deviation		14,676
Minimum		21
Maximum		75

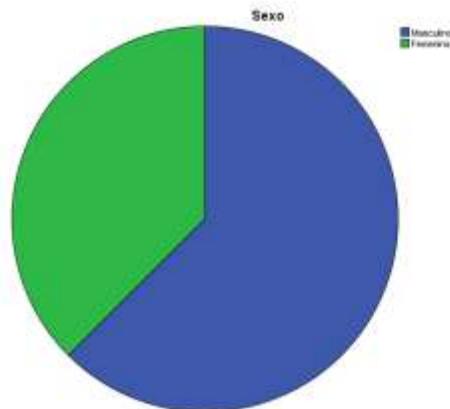
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



4.2 SEXO

4.2.1 Sexo en los casos

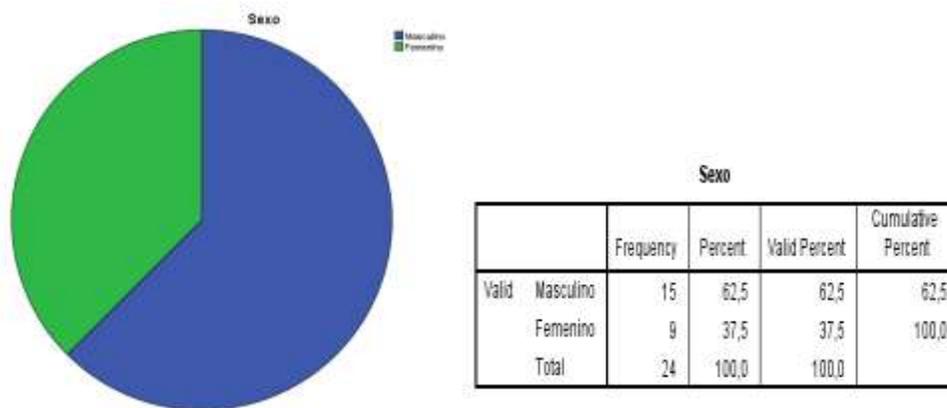
Se encontró un predominio del sexo masculino (62,5%) correspondiente a 15 pacientes. En el caso del sexo femenino, hubo 9 pacientes, lo que corresponde a un 37,5%. A pesar del predominio de litiasis en el sexo masculino, dicha tendencia no fue significativa, por lo que no se puede concluir que el sexo masculino corresponda a un factor de riesgo para litiasis de vías urinarias.



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Masculino	15	62,5	62,5	62,5
Femenino	9	37,5	37,5	100,0
Total	24	100,0	100,0	

4.2.2 Sexo en los controles

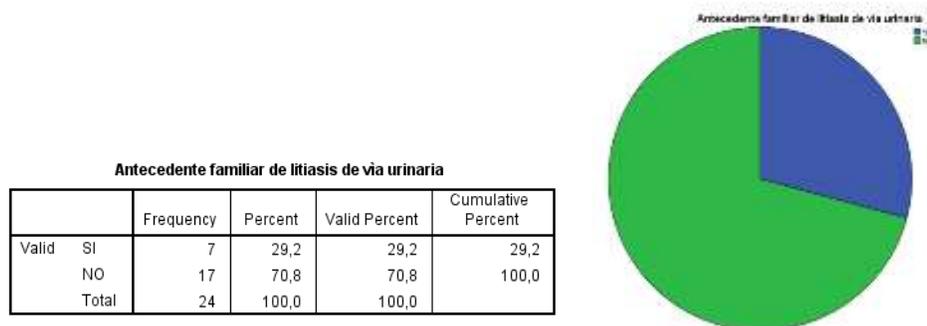
En el caso de los controles, se incluyeron 15 personas de sexo masculino, correspondiente a 62,5%. En tanto que 9 personas fueron de sexo femenino, correspondiente al 37,5% de los controles participantes. Aquí se demuestra la similitud en cuanto a distribución por sexo entre casos y controles.



4.3 ANTECEDENTE FAMILIAR DE LITIASIS DE VÍAS URINARIAS

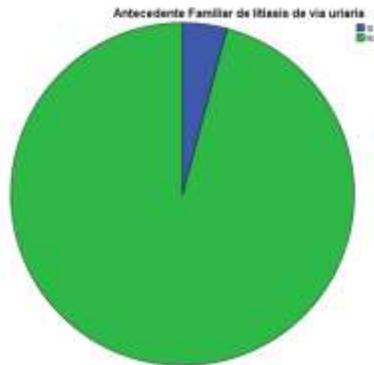
4.3.1 Antecedente casos

7 personas tenían familiares de primer grado con antecedente de litiasis de vías urinarias, lo que corresponde al 29,2% de la muestra. Mientras que 17 personas no tenían ningún antecedente de litiasis de vías urinarias en familiares de primer grado, lo que corresponde al 70,8%



4.3.2 Antecedente controles

En el caso de los controles, una persona refirió tener un familiar en primer grado con antecedente de litiasis de vías urinarias, lo que corresponde a un 4,2% de los controles. A su vez, 23 personas refirieron no tener familiares en primer grado con antecedente de litiasis de vías urinarias.



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid SI	1	4,2	4,2	4,2
NO	23	95,8	95,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Al realizar los análisis estadísticos se calculó un OR de 9,471 para un IC 95% (1,063 – 84,373) valor p de 0,024. Ello nos lleva a concluir que el hecho de tener un familiar con antecedente de litiasis de vías urinarias aumenta cerca de 8 veces el riesgo de padecer litiasis de vías urinarias.

Antecedentes familiares * Paciente con Litiasis de Vía urinaria

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Antecedentes familiares	SI	Recuento 7	1	8
		% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria 29,2%	4,2%	16,7%
	NO	Recuento 17	23	40
		% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria 70,8%	95,8%	83,3%
Total		Recuento 24	24	48
		% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria 100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,400 ^a	1	,020		
Corrección de continuidad ^b	3,750	1	,063		
Razón de verosimilitud	5,965	1	,015		
Prueba exacta de Fisher				,048	,024
N de casos válidos	48				

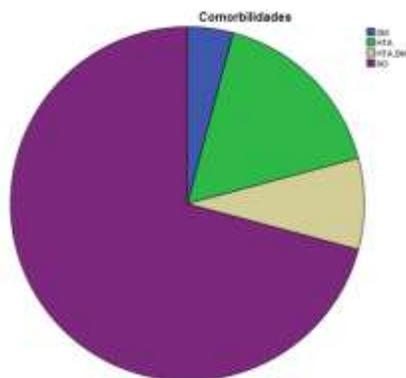
Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Antecedentes familiares (SI / NO)	9,471	1,063	84,373
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	2,059	1,319	3,215
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,217	,034	1,386
N de casos válidos	48		

4.4 Antecedente de comorbilidades

4.4.1 antecedente comorbilidades casos

En total 7 casos presentaban alguna comorbilidad, lo que corresponde a un 29,2 %. De ellos, 1 presentaba únicamente diabetes mellitus tipo 2, lo que corresponde a 4,2% del total. 4 pacientes presentaban solamente Hipertensión arterial, que corresponde a 16,7% de los casos. Además, 2 pacientes presentaban tanto diabetes mellitus tipo 2 como hipertensión arterial, lo que significa un 8,2% del total de casos. De manera global, 6 pacientes presentaban hipertensión, ya fuera sola o junto con diabetes mellitus, lo que corresponde a 25,2%. Por su parte, 3 pacientes presentaron diabetes mellitus, ya fuera sola o en combinación con hipertensión arterial. Lo que corresponde a 12,6% del total de casos. 17 pacientes no presentaban comorbilidad en el momento en que se realizó la encuesta, es decir, el 70,8% no tenían comorbilidad.

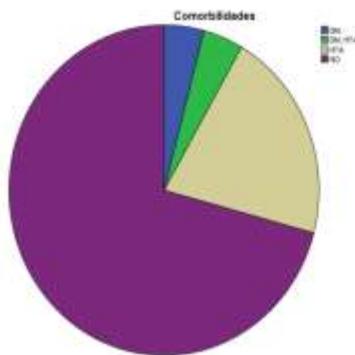


Comorbilidades				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DM	1	4,2	4,2	4,2
HTA	4	16,7	16,7	20,8
HTA_DM	2	8,3	8,3	29,2
NO	17	70,8	70,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

Dado que la principal comorbilidad encontrada en los casos fue la hipertensión arterial, se decidió establecer una relación de dicha variable con litiasis de vías urinarias. El resultado de dicho análisis fue un OR de 1,00 (IC95% 0,271 – 3,694). Por ende, aunque la hipertensión fue la principal comorbilidad encontrada en los casos, no se consideró un factor de riesgo para desarrollar la patología.

4.4.2 antecedente comorbilidades controles

En el caso de los controles, 1 paciente (4,2%) presentó únicamente diabetes mellitus tipo 2; 5 pacientes (20,8%) presentaban hipertensión arterial únicamente; y 1 paciente (4,2%) presentaba diabetes e hipertensión. En total 8,4% de los controles presentaban diabetes mellitus, y 24,8% presentaban hipertensión arterial. Por otro lado, 17 pacientes (70,8%) no presentaron diabetes ni hipertensión.

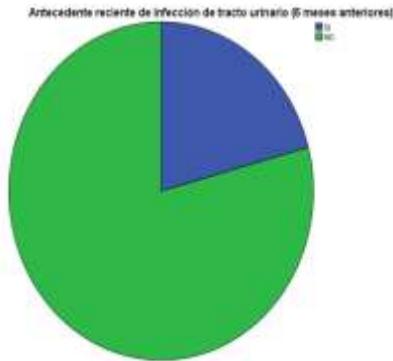


	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid DM	1	4,2	4,2	4,2
DM, HTA	1	4,2	4,2	8,3
HTA	5	20,8	20,8	29,2
NO	17	70,8	70,8	100,0
Total	24	100,0	100,0	

4.5 Antecedentes de ITU

4.5.1 Antecedentes de ITU casos

5 de los pacientes (20,8%) tenía antecedente de infección de vías urinarias en los últimos 6 meses, mientras que los 19 restantes (79,2%) no tenían antecedente de infección de vías urinarias en los últimos 6 meses.

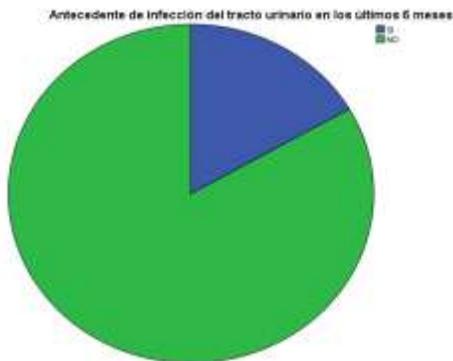


Antecedente reciente de infección de tracto urinario (6 meses anteriores)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid SI	5	20,8	20,8	20,8
NO	19	79,2	79,2	100,0
Total	24	100,0	100,0	

4.5.1 Antecedentes de ITU controles

4 de los controles (16,7%) presentaron infección de vías urinarias en los últimos 6 meses. Por su parte, 20 controles (83,3%) no presentaron infección de vías urinarias en los últimos 6 meses



Antecedente de infección del tracto urinario en los últimos 6 meses

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid SI	4	16,7	16,7	16,7
NO	20	83,3	83,3	100,0
Total	24	100,0	100,0	

No se encontró relación entre el antecedente de infección del tracto urinario en los últimos 6 meses y la litiasis de vías urinarias.

Antecedente reciente de ITU * Paciente con Litiasis de Vía urinaria

Tabla cruzada

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Antecedente reciente de ITU	SI	Recuento 4 16,7%	Recuento 4 16,7%	8
	NO	Recuento 20 83,3%	Recuento 20 83,3%	40
Total		Recuento 24 100,0%	Recuento 24 100,0%	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,650
N de casos válidos	48				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Antecedente reciente de IVU (SI / NO)	1,000	,219	4,564
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	1,000	,468	2,136
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	1,000	,468	2,136
N de casos válidos	48		

4.6 IMC

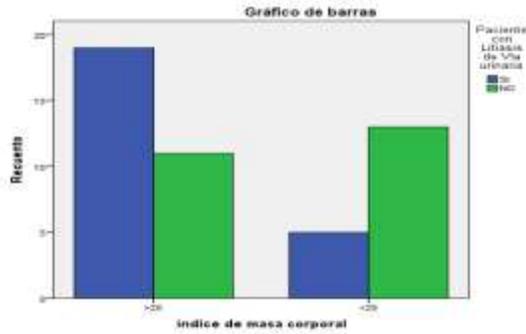
Del total de 48 pacientes, 30 (62,5%) presentaron un índice de masa corporal mayor a 25 y 18 (37,5%) tuvieron un índice de masa corporal menor a 25. De lo pacientes con litiasis renal, el 79,2% (19 pacientes) tenían un IMC mayor 25, y el 20,8% restante (5 pacientes) tenían un IMC menor a 25. Por su parte, 45,8% (11) de los controles tenían un IMC mayor a 25 y 54,2% (13) tenían un IMC menor a 25. Se obtuvo un OR de 4,491 (IC 95% 1,260-16,006) y un valor P de 0,18. Del análisis se concluyó que el índice de masa corporal elevado es un factor de riesgo para desarrollar litiasis de vías urinarias.

Tabla cruzada

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Índice de masa corporal >25	Recuento	19	11	30
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	79,2%	45,8%	62,5%
<25	Recuento	5	13	18
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	20,8%	54,2%	37,5%
Total	Recuento	24	24	48
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,689 ^a	1	,017		
Corrección de continuidad ^b	4,356	1	,037		
Razón de verosimilitud	5,842	1	,016		
Prueba exacta de Fisher				,036	,018
Asociación lineal por lineal	5,570	1	,018		
N de casos válidos	48				



Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		inferior	Superior
Razón de ventajas para índice de masa corporal (>25 r = 25)	4,491	1,269	16,096
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	2,280	1,032	5,039
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,508	,283	,881
N de casos válidos	48		

4.7 Consumo de Sodio

El 39,6% (19 personas) del total de participantes presentaron un consumo de sodio mayor de 2,6gr/día, mientras que el 60,4% (29 personas) tuvo un consumo menor o igual a 2.6gr/día. El 54,2% (13 casos) de los pacientes que presentaron litiasis tenían un consumo de sodio mayor a 2,6gr/día y el 45,8% (11 casos) presentaron un consumo menor o igual a 2.6%. A su vez, el 25% (6 pacientes) de los controles tenían un consumo de sodio mayor a 2,6g/día, mientras que el 75% (18 pacientes) de los controles presentaba un consumo de sodio menor a 2,6g/día. Se obtuvo un OR de 3,545 (IC 95% 1,042-12,058) y un valor P de 0,038%. Se concluyó que el consumo diario mayor a 2,6gr de sodio es un factor de riesgo para desarrollar litiasis de vías urinarias en nuestro medio.

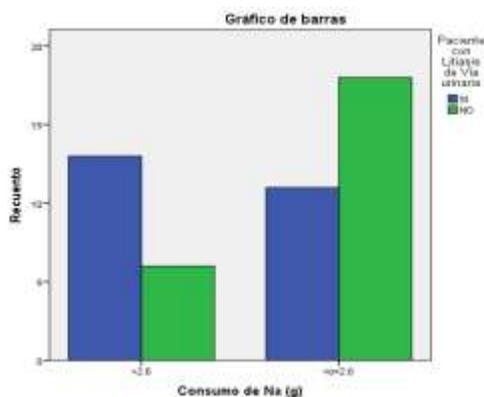
Consumo de Na (g) * Paciente con Litiasis de Vía urinaria

Tabla cruzada

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Consumo de Na (g) >2.6	Recuento	13	6	19
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	54,2%	25,0%	39,6%
Consumo de Na (g) <=2.6	Recuento	11	18	29
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	45,8%	75,0%	60,4%
Total	Recuento	24	24	48
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,262 ^a	1	,038		
Continuidad de contingencia ^b	3,136	1	,077		
Razón de verosimilitud	4,247	1	,037		
Prueba exacta de Fisher				,075	,036
Asociación lineal por lineal	4,160	1	,041		
N de casos válidos	48				



Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Consumo de Na (g) (>2.8 / ≤2.8)	3,546	1,042	12,058
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	1,804	1,034	3,148
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,509	,248	1,046
N de casos válidos	48		

4.8. Consumo de Líquidos

El 72,9% (35) de los participantes presentaban un consumo de agua menor de 3,5L/día, mientras que el 27,1% (13) presentaba un consumo mayor de 3,5L/día. El 91,7% (22 pacientes) de los casos consumían menos de 3,5L/día y el 8,3% (2 pacientes) presentaba un consumo mayor de 3,5L/día. En el caso de los controles, el 54,2% (13 pacientes) consumía menos de 3,5L/día y el 45,8% (11 pacientes) presentaba un consumo mayor de 3,5L/día. Se calculó un OR de 9,308 (IC 95% 1,778-48,723; valor P 0,04). Por lo que el bajo consumo de líquidos, representado en una ingesta inferior a 3,5L al día representa uno de los principales factores de riesgo para desarrollar litiasis de vías urinarias.

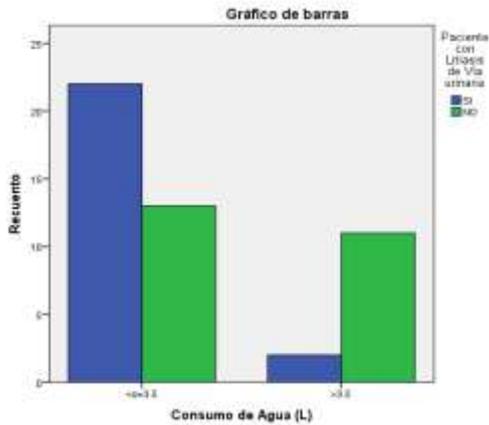
Consumo de Agua (L) * Paciente con Litiasis de Vía urinaria

Tabla cruzada

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Consumo de Agua (L) ≤3.5	Recuento	22	13	35
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	91,7%	54,2%	72,9%
>3.5	Recuento	2	11	13
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	8,3%	45,8%	27,1%
Total	Recuento	24	24	48
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,545 ^a	1	,003		
Continuidad de corrección ^b	6,752	1	,008		
Razón de verosimilitud	9,208	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,008	,004
Asociación lineal por lineal	8,367	1	,004		
N de casos válidos	48				



Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Consumo de Agua (L) (<=3.5 / >3.5)	9,308	1,778	48,723
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	4,086	1,113	14,992
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,439	,269	,716
N de casos válidos	48		

4.9 Consumo de Potasio:

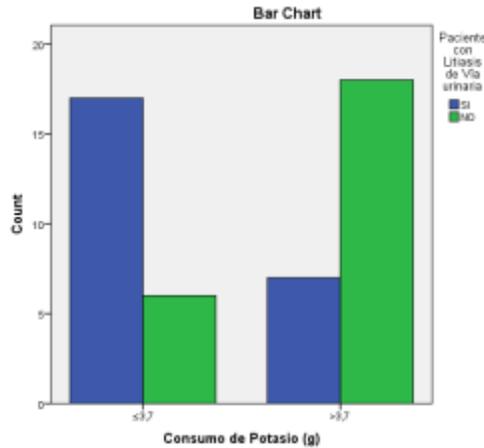
El 29,2% (7) de los pacientes con litiasis consumió más de 3,7g/día de potasio, mientras que el 70,8% (17) de los casos de litiasis consumió menos de 3,7g/día. A su vez, el 75% (18 pacientes) de los controles consumía más de 3,7g/día de potasio y el 25% (6 pacientes) tenía un consumo menor de 3,7g/día de potasio. Se calculó un OR de 7,286 (IC 95% 2,034 – 26,102; valor p 0,002). Se encontró que la baja ingesta de potasio representa un factor de riesgo para litiasis de vías urinarias.

Consumo de Potasio (g) * Paciente con Litiasis de Vía urinaria Crosstabulation

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Consumo de Potasio (g) <=3,7	Count	17	6	23
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	70,8%	25,0%	47,9%
>3,7	Count	7	18	25
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	29,2%	75,0%	52,1%
Total	Count	24	24	48
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10,101 ^a	1	,001		
Continuity Correction ^b	8,348	1	,004		
Likelihood Ratio	10,492	1	,001		
Fisher's Exact Test				,003	,002
Linear-by-Linear Association	9,890	1	,002		
N of Valid Cases	48				



Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Consumo de Potasio (g) ($\leq 3,7$ / $> 3,7$)	7,266	2,034	26,102
For cohort Paciente con Litiasis de Vía urinaria = Si	2,640	1,346	5,179
For cohort Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,362	,176	,752
N of Valid Cases	48		

4.10 Consumo de Proteínas

El 70,8% de los casos de litiasis consumía más de 1g/Kg/día de proteínas de origen animal, mientras que el 29,2% restante consumía menos de 1g/Kg/día de proteínas de origen animal. Por su parte, el 41,7% de los controles consumían más de 1g/Kg/día y el 58,3% un consumo menos de 1g/Kg/día. Se calculó un OR de 3,400 (IC 95% 1,027-11,257; valor P 0,040). Esto resultados nos muestran que el consumo mayor a 1g/Kg/día de proteínas representa un factor de riesgo para litiasis de vías urinarias.

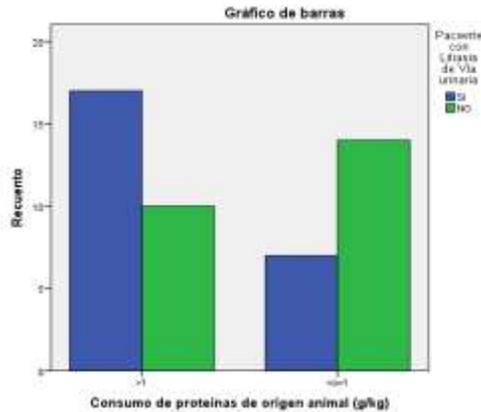
Consumo de proteínas de origen animal (g/kg) * Paciente con Litiasis de Vía urinaria

Tabla cruzada

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		Si	NO	
Consumo de proteínas de origen animal (g/kg)	>1	Recuento: 17	10	27
		% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria: 70,8%	41,7%	56,3%
	≤ 1	Recuento: 7	14	21
		% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria: 29,2%	58,3%	43,6%
Total	Recuento	24	24	48
	% dentro de Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,146 ^a	1	,042		
Continuidad de corrección ^b	3,048	1	,081		
Razón de verosimilitud	4,214	1	,040		
Prueba exacta de Fisher				,060	,040
Asociación lineal por lineal	4,062	1	,044		
N de casos válidos	48				



Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Consumo de proteínas de origen animal (g/kg) (>1 / <=1)	3,400	1,027	11,257
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	1,889	,989	3,693
Para cohorte Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,558	,312	,998
N de casos válidos	48		

4.11 Consumo de calcio

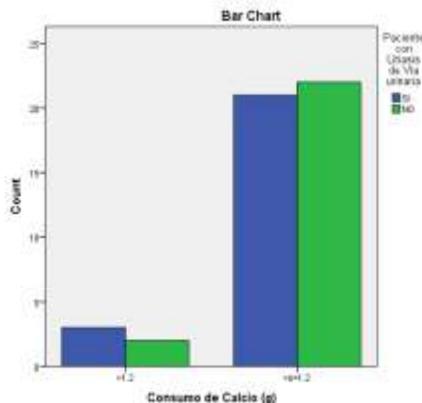
El consumo de calcio fue muy similar en casos y controles. El OR calculado fue de 1,571 (IC 95% 0,238-10,365; valor P 0,5). Los resultados respecto al calcio no son concluyentes en cuanto a su papel en el desarrollo de litiasis de vías urinarias.

Consumo de Calcio (g) * Paciente con Litiasis de Vía urinaria Cross-tabulation

		Paciente con Litiasis de Vía urinaria		Total
		SI	NO	
Consumo de Calcio (g) >1,2	Count	3	2	5
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	12,5%	8,0%	10,4%
<=1,2	Count	21	22	43
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	87,5%	91,7%	88,6%
Total	Count	24	24	48
	% within Paciente con Litiasis de Vía urinaria	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,223 ^a	1	,637		
Continuity Correction ^b	,001	1	1,000		
Likelihood Ratio	,225	1	,636		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,219	1	,640		
N of Valid Cases	48				



Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Consumo de Calcio (g) (>1,2 / <=1,2)	1,571	,238	10,365
For cohort Paciente con Litiasis de Vía urinaria = SI	1,228	,604	2,516
For cohort Paciente con Litiasis de Vía urinaria = NO	,782	,257	2,378
N of Valid Cases	48		

Variable	Casos		Controles		OR	IC %	Valor P
IMC	>25	<25	>25	<25	4,491	95 (1,260 – 16,006)	0,018
	19 (79,2%)	5 (20,8%)	11 (45,8%)	13 (54,2%)			
Consumo sodio	>2,6g	≤2,6g	>2,6gr	≤2,6g	3,545	95 (1,042 – 12,058)	0,038
	13 (54,2%)	11 (45,8%)	6 (25%)	18 (75%)			
Consumo Agua	≤3,5L	>3,5L	≤3,5L	>3,5L	9,308	95 (1,778 – 48,723)	0,004
	22 (91,7%)	2 (8,3%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)			
Consumo potasio	>3,7g	≤3,7g	>3,7g	≤3,7g	5,909	95 (1,546 – 22,580)	0,007
	13 (54,2%)	11 (45,8%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)			
Consumo proteínas	>1g/Kg	≤1g/Kg	>1g/Kg	≤1g/Kg	3,400	95 (1,027 – 11,257)	0,04
	17 (70,8%)	7 (29,2%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)			
Consumo calcio	>1,2g	≤1,2g	>1,2g	≤1,2g	1,571	95 (0,238 – 10,365)	0,5
	3 (12,5%)	21 (87,5%)	2 (8,3%)	22 (91,7%)			
Antecedente familiar de litiasis urinaria	Sí	No	Sí	No	9,471	95 (1,063 – 84,373)	0,024
	7 (29,2%)	17 (70,8%)	1 (4,2%)	23 (95,8%)			
Antecedente infección de tracto urinario	Sí	No	Sí	No	1,00	95 (0,219 – 4,564)	0,650
	4 (16,7%)	20 (83,3%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)			

5 DISCUSIÓN

Eric N. Taylor y Gary C. Curhan (2013) Realizaron un estudio prospectivo en profesionales de la salud, en el que se documentaron 5270 casos de litiasis urinaria. El análisis de la variable consumo de calcio arrojó como resultado que el elevado consumo de calcio, sin importar la fuente, estuvo independientemente asociado con un menor riesgo de litiasis urinaria en las tres cohortes evaluadas. También menciona que no debería recomendarse la restricción dietaria de calcio como medida preventiva para litiasis urinaria dados los resultados obtenidos. Al comparar dichos resultados con nuestro estudio, encontramos que, aunque nuestro resultado no demostró una disminución del riesgo sino que se evidenció un ligero aumento, los resultados no fueron concluyentes debido al bajo valor obtenido al calcular el OR y a que este no resultó ser estadísticamente significativo al evaluar el valor p y el intervalo de confianza. Estos resultados son contrarios a lo que se esperaría teniendo en cuenta que el calcio es uno de los principales componentes para la formación de cálculos. Se piensa que esto puede deberse a que el calcio consumido por vía oral se une al oxalato en el tracto gastrointestinal, lo que impide la absorción del oxalato y la subsecuente formación de cálculos de oxalato de calcio en la vía urinaria. Loris Borghi et al. (1999) publicaron un estudio transversal en el que se evaluó si las personas con hipertensión arterial esencial presentaban mayor riesgo de presentar litiasis de vías urinarias. Los autores encontraron que existía una mayor predisposición a formar cálculos urinarios en pacientes con hipertensión arterial esencial, principalmente cuando la hipertensión se asociaba a un elevado índice de masa corporal. No obstante, afirmaban que conviene realizar más estudios para determinar la asociación real entre la hipertensión arterial y la litiasis urinaria. En nuestro estudio se encontró que la principal comorbilidad de los pacientes con litiasis de vías urinarias fue la hipertensión arterial. Al evaluar la hipertensión como un factor aislado se observó que a

pesar de ser la principal comorbilidad en los casos estudiados, no existe una relación estadística entre la litiasis de vías urinarias y la hipertensión arterial. Baris Afsar et al. (2016) realizaron una revisión sobre el papel del consumo de sodio en la litiasis urinaria. En el estudio concluyeron que se ha demostrado en numerosos estudios que el elevado consumo sodio podría aumentar el riesgo de litiasis de vías urinarias, lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio. El mecanismo subyacente podría estar dado por una sobresaturación de la orina que conduce a una hipercalciuria e hipocitraturia. Taylor EN et al. (2005) evaluaron el papel de la obesidad y la ganancia de peso con el riesgo de padecer litiasis urinaria. Para ello realizaron un estudio prospectivo de 3 cohortes y concluyeron que tanto la obesidad como la ganancia de peso incrementan el riesgo de litiasis urinaria. Esos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, donde se demostró que un IMC mayor a 25 representa un factor de riesgo para litiasis urinaria. R. Cano-Castiñeira (2013) realizaron un estudio transversal en España. En él encontraron que el 29% de los pacientes tenían antecedente familiar de litiasis urinaria. Este valor es muy similar lo encontrado en nuestro estudio, donde el 29,2% de los pacientes presentó antecedente familiar de litiasis urinaria. Además se encontró como principal comorbilidad la hipertensión arterial y se halló asociación entre un elevado IMC corporal y el desarrollo de litiasis urinaria, resultados que también son similares a los encontrados en nuestra investigación.

6 CONCLUSIONES:

Si bien se encontró una mayor cantidad de hombres que de mujeres en los casos de litiasis de vías urinarias, esta diferencia no fue significativa, por lo que no es posible asegurar que existe un predominio real de litiasis en el sexo masculino. Además, no existe predominio de litiasis de vías urinarias en algún intervalo de edad específico, por lo que la edad no se podría considerar un factor determinante para el desarrollo de la patología.

En cuanto a los antecedentes, se encontró que existe un riesgo mayor de presentar litiasis de vías urinarias en personas que tienen familiares con antecedente de litiasis de vías urinarias. Por su parte, el antecedente de ITU no mostró estar relacionado con el desarrollo de litiasis renal en nuestro medio. También es de resaltar que aunque la principal comorbilidad en los pacientes con litiasis de vías urinarias fue la hipertensión arterial, no se encontró asociación entre dicha variable y la enfermedad.

En el caso de las variables alimentarias se observó una relación significativa entre el elevado consumo de las variables sodio, potasio y proteínas, de manera independiente, y el mayor riesgo de padecer litiasis de vías urinarias. La relación entre el consumo de calcio y la litiasis de vías urinarias no es concluyente, mientras que se encontró que el bajo consumo de líquidos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar litiasis de vías urinarias. Finalmente, se encontró que un elevado índice de masa corporal aumenta el riesgo de padecer litiasis de vías urinarias.

Los resultados de nuestra investigación demuestran que existe un importante componente para desarrollar litiasis urinaria en la alimentación y estilo de vida de los pacientes, por lo que el tratamiento de la patología debería incluir aspectos de promoción y prevención basados en los factores de riesgo encontrados. Por otra parte, cabe destacar que hay factores

de riesgo descritos en la literatura que no fueron evaluados en nuestro estudio, por lo que se recomienda tenerlos en cuenta para futuras investigaciones.

Referencias:

Dos Santos, V. G., & Burgos, F. J. (2005). Litiasis en el origen de insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 25(Suplemento 4). Retrieved from <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-pdf-nefropatias-uropatias-congenitas-como-causa-insuficiencia-renal-cronica-los-albores-X0211699505031294>

Sarroca Farrera, Míriam ; Acebes, A. de la A. (2008). Litiasis renal. *Farmacia Profesional*, 22(2), 44–47. <http://doi.org/10.1157/13068212>

Curhan, G. C. (2007). Epidemiology of Stone Disease. *Urologic Clinics of North America*, 34(3), 287–293. <http://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.04.003>

Scales, C. D., Smith, A. C., Hanley, J. M., & Saigal, C. S. (2012). Prevalence of kidney stones in the United States. *European Urology*, 62(1), 160–165. <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>

Lieske, J. C., Rule, a. D., Krambeck, a. E., Williams, J. C., Bergstralh, E. J., Mehta, R. a., & Moyer, T. P. (2014). Stone Composition as a Function of Age and Sex. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), 2141–2146. <http://doi.org/10.2215/CJN.05660614>

Jodi A. Antonelli, M.D., Naim M Maalouf, M.D., Margaret S. Pearle, M.D., Ph.D., and Yair Lotan, M. D. (2014). Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to Calculate the Impact of Obesity and Diabetes on Cost and Prevalence of Urolithiasis in 2030. *Eur Urol.*, 72(2), 181–204. <http://doi.org/10.1038/nature13314.A>

Negri, A. L., Spivacow, F. R., & Valle, E. E. D. E. L. (2013). La dieta en el tratamiento de la litiasis urinaria: bases fisiopatológicas. *Medicina (Buenos Aires)*, 73(1), 267–271.

Atan, L., Andreoni, C., Ortiz, V., Silva, E. K., Pitta, R., Atan, F., & Srougi, M. (2004). High Kidney Stone Risk In Men Working In Steel Industry At Hot Temperatures. *Elsevier*, 5–8. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2004.11.048>

Edvardsson, V. O., Goldfarb, D. S., Lieske, J. C., Beara-Lasic, L., Anglani, F., Milliner, D. S., & Palsson, R. (2014). Hereditary Causes of Kidney Stones and Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol*, 28(10), 1923–1942. <http://doi.org/10.1007/s00467-012-2329-z>. Hereditary

Roughley, M. J., Belcher, J., Mallen, C. D., & Roddy, E. (2015). Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 90. <http://doi.org/10.1186/s13075-015-0610-9>

Romero, V., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in Urology*, 12(2-3), e86–96. <http://doi.org/10.3909/riu0459>

Ferraro, P. M., Taylor, E. N., Gambaro, G., & Curhan, G. C. (2014). Caffeine intake and the risk of kidney stones. *Am J Clin Nutr*, (6), 1596–1603. <http://doi.org/10.3945/ajcn.114.089987.1>

Ferraro, P. M., Curhan, G. C., Sorensen, M. D., Gambaro, G., & Taylor, E. N. (2015). Physical activity, energy intake, and the risk of incident kidney stones. *J Urol*, *193*(3), 864–868. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.010>.Physical

Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2013). Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol.*, *73*(4), 389–400. <http://doi.org/10.1530/ERC-14-0411>.Persistent

Sorensen, M. D., Chi, T., Shara, N. M., Wang, H., Hsi, R. S., Orchard, T., Stoller, M. L. (2014). Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women’s Health Initiative. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *25*, 362–9. <http://doi.org/10.1681/ASN.2013050548>

Castiñeira, C., Caro I, O., Aj, C. V., García, J., De Torres La, P., & M^{aj}, R. T. (2013). Prevalencia de la litiasis renal en Andalucía: diseño y ejecución del proyecto PreLiRenA. *Med Fam Andal*, *14*(3), 274–279. <http://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.02.006>

Avendaño, H. (2003). *Nefrología clínica*. (L. Hernando, P. Aljama, M. Arias, C. Caramelo, J. Egido, & S. Lamas, Eds.) (2da edició). Madrid, España: Editorial Panamericana.

Castiñeiras Fernández, J. (2007). *Libro del Residente de Urología*. (J. C. Rodríguez, A. F. de Castro, L. G. Gascón, J. E. R. García, M. S. Chapado, G. S. Pastor, & A. Z. Gómez, Eds.) (Primera Ed). Madrid, España: Asociación Española de Urología.

Wein, Alan J. (2012). *Campbell-Walsh Urology*. (Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Andrew C. Novick, Carig A. Peters, Eds.). Philadelphia, United States of America: ELSEVIER.

Lorenzo, V., Torres, A., & Salido, E. (2014). Hiperoxaluria primaria. *Revista Nefrología*.
<http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335>

Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(14), 1–14.
[http://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](http://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)

Evan, A. P., Lingeman, J. E., Coe, F. L., Parks, J. H., Bledsoe, S. B., Shao, Y., ... Grynpas, M. (2003). Randall 's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle, *111*(5), 607–616.
<http://doi.org/10.1172/JCI200317038.Introduction>

Soldati, L., Bertoli, S., Terranegra, A., Brasacchio, C., Mingione, A., Dogliotti, E., ... Battezzati, A. (2014). Relevance of Mediterranean diet and glucose metabolism for nephrolithiasis in obese subjects. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 34.
<http://doi.org/10.1186/1479-5876-12-34>

Yasui, T., Okada, A., Urabe, Y., Usami, M., Mizuno, K., Kubota, Y., ... Kohri, K. (2013). A replication study for three nephrolithiasis loci at 5q35.3, 7p14.3 and 13q14.1 in the Japanese population, (April), 1–6. <http://doi.org/10.1038/jhg.2013.59>

Rungroj, N., Nettuwakul, C., Sudtachat, N., Praditsap, O., & Sawasdee, N. (2014). A whole genome SNP genotyping by DNA microarray and candidate gene association study for kidney stone disease, *15*(1), 1–11. <http://doi.org/10.1186/1471-2350-15-50>

Zhou, T., Jiang, Z., Li, A., & Ju, L. (2014). Association of vitamin D receptor BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the nephrolithiasis susceptibility. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, *9893*, 1–8. <http://doi.org/10.3109/10799893.2014.936459>

Guha, M., Bankura, B., & Ghosh, S. (2015). Polymorphisms in CaSR and CLDN14 Genes Associated with Increased Risk of Kidney Stone Disease in Patients from the Eastern Part of India. *PLOS ONE*, 1–14. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0130790>

Xu, Y., Zeng, G., Mai, Z., & Ou, L. (2014). Association study of DGKH gene polymorphisms with calcium oxalate stone in Chinese population, 379–385. <http://doi.org/10.1007/s00240-014-0692-x>

Khaleel, A., Wu, M., Wong, H. S., Hsu, Y., Chou, Y., & Chen, H. (2015). A Single Nucleotide Polymorphism (rs4236480) in TRPV5 Calcium Channel Gene Is Associated with Stone Multiplicity in Calcium Nephrolithiasis Patients, *2015*. <http://doi.org/10.1155/2015/375427>

Covic, A., & Kanbay, M. (2016). European Journal of Internal Medicine The role of sodium intake in nephrolithiasis : epidemiology , pathogenesis , and future directions. *European Journal of Internal Medicine*, 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.001>

Medica, S. (1999). Essential arterial hypertension and stone disease, *55*(2397), 2397–2406.

<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00483.x>

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones.

JAMA 293: 455–462, 2005