

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

NEFROLITIASIS. FISIOPATOLOGÍA, EVALUACIÓN METABÓLICA Y MANEJO TERAPÉUTICO.

Ariel Sánchez^{1*}, Daniel Sarano², Elisa del Valle³

1. Centro de Endocrinología, Rosario. 2. Profesor Adjunto de Nefrología, y Director de la Carrera de Médico Nefrólogo Universitario, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. 3. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. Argentina.

Resumen

La nefrolitiasis es un trastorno frecuente en países desarrollados y en desarrollo. Su prevalencia varía entre el 4 y 20% según diferentes series y depende de la edad de la población analizada, las condiciones geográficas y socioeconómicas del grupo en estudio. La prevalencia de litiasis renal aumenta con la edad tanto en varones como en mujeres; es más común en varones jóvenes. Una de las características de la litiasis renal es la alta recurrencia y muchas veces la solución de los cólicos requiere de intervenciones endoscópicas u otro tratamiento urológico y esto hace a la morbilidad de la enfermedad. El promedio de diferentes trabajos que estudiaron la evolución natural de la enfermedad muestra que la posibilidad de recurrencia al año del primer episodio es del 15%, a los 5 años 40% y a los 10 años del 60%. Tanto los factores genéticos como los medioambientales contribuyen a la formación de cálculos. Los factores genéticos explican la tendencia a la agregación familiar de la enfermedad. El rol de la herencia es

claro en algunas enfermedades como cistinuria o hiperoxalurias primarias, pero la litiasis idiopática también tiene una tendencia familiar, si bien los genes involucrados aún no se conocen. Dentro de los factores medioambientales se destaca la dieta, o sea determinados hábitos de ingesta que expresan la propensión a la litogénesis que tienen algunos sujetos. En aproximadamente 90% de los afectados es posible identificar alteraciones metabólicas que ayudan no sólo al diagnóstico etiológico sino que permiten también un manejo adecuado, con modificaciones dietéticas e intervenciones farmacológicas específicas. El tratamiento es eficaz en disminuir significativamente la tasa de recurrencias. En esta revisión analizamos la fisiopatología de la hipercalcúria, la hiperoxaluria, la hipocitraturia, y las litiasis úrica y cistínica. Se detallan el manejo del cólico renal y el tratamiento dietético y farmacológico apropiado para cada tipo de litiasis.

Palabras clave: nefrolitiasis; fisiopatología; diagnóstico; anomalías metabólicas.

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, 2000 Rosario (SF), Argentina. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar



Summary

NEPHROLITHIASIS. PATHOPHYSIOLOGY, METABOLIC EVALUATION, AND THERAPY.

Nephrolithiasis is a frequent disease in developed and developing countries. Its prevalence varies from 4 to 20%, and increases with age in both sexes. It is more frequent among young men. Recurrences are common, and many times the episodes of renal colic require endoscopic procedures or surgical interventions. In average, 15% of the patients have a recurrence within the year after the first episode of renal colic, and the rates of recurrence climb to 40 and 60% after 5 and 10 years, respectively. There are genetic factors that explain familial aggregation of kidney stones. There are dietary factors that contribute importantly to the future risk of recurrence. In more than 90% of those affected it is possible to identify metabolic alterations that not only help in making an etiological diagnosis, but also allow a more rational management, with dietary intervention and pharmacological treatment when indicated. This management can significantly decrease the rate of recurrence. This review considers the pathophysiology of hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia, and of uric acid and cystine stone formation. Guidelines are provided for the management of the renal colic, and for the long term dietary and pharmacological treatment of each type of urolithiasis.

Key words: *nephrolithiasis; pathophysiology; diagnosis; metabolic alterations.*

SECCIONES

Datos epidemiológicos

Etiología

Factores de riesgo

Fisiopatología de la hipercalciuria

Fisiopatología de la hiperoxaluria

Fisiopatología de la hipocitraturia

- Propiedades del citrato
- Actividad inhibitoria del citrato
- Manejo renal del citrato
- Metabolismo del citrato en el riñón
- Causas de hipocitraturia en pacientes nefrolitiásicos

Litiasis úrica

- Cálculos infrecuentes de purinas
- Cálculos de ácido úrico y amonio
- Fisiopatología de la hiperuricosuria

Litiasis cistínica

Clínica de la urolitiasis

- Manejo en la urgencia
- Criterios de internación
- Indicaciones al alta

Evaluación del paciente con cálculos renales

Prevención de las recurrencias

Tratamiento médico de la urolitiasis

- Tratamiento de la hipercalciuria
- Tratamiento de la hipocitraturia
- Tratamiento de la litiasis úrica
- Tratamiento de la cistinuria

La formación de piedras en el tracto urinario de adultos es un problema médico-urológico cada vez más frecuente en países industrializados, y tiene un alto impacto en los costos del sistema de salud.

Datos epidemiológicos

La nefrolitiasis es el problema urológico más frecuente según varias estadísticas hospitalarias mundiales, responsable de 7-10 de cada 1.000 internaciones,¹ aunque algún estudio revela que 1 de cada 4 formadores de cálculos renales nunca ha sido hospitalizado.²

La probabilidad de formar piedras renales oscila desde 1-5% en Asia, a 5-9% en Europa, 13% en Norteamérica, y hasta 20% en Arabia Saudita.^{3,4a}

En nuestro país la prevalencia de la litiasis renal en la población general de la ciudad de Buenos Aires es de 5%, muestra leve predominio en los varones (6% vs. 4.5% en muje-

res).^{4b} La relación hombre/mujer es de 1.2/1 y resulta similar a la encontrada en Italia.^{4c}

La frecuencia de nefrolitiasis es ligeramente mayor en blancos que en negros. Es un trastorno sobre todo de adultos jóvenes (25-45 años), pero hay casos en niños y adolescentes, y también en ancianos. Raramente se presentan cálculos urinarios en mujeres embarazadas.

La composición de los cálculos y su localización en el tracto urinario difiere mucho en distintos países. Las piedras en el árbol urinario alto parecen relacionarse con el estilo de vida, ya que son más comunes en personas acomodadas que consumen mucha proteína animal, mientras que las piedras vesicales se ven sobre todo en sujetos de pobre condición socio-económica. Actualmente los cálculos vesicales son hallazgos poco frecuentes y están relacionados sobre todo a patología urológica. Se ha informado mayor incidencia de litiasis en pacientes obesos y en hipertensos.⁵

Etiología

Ochenta por ciento de los pacientes litiasicos forman piedras cálcicas, la mayoría compuestas por oxalato de calcio o, menos frecuentemente, por fosfato de calcio. Siguen los cálculos de ácido úrico, estruvita (fosfato doble de amonio y magnesio), y cistina. El mismo paciente puede tener al mismo tiempo más de un tipo de cálculo.⁶

Hay distintas teorías sobre el proceso de formación de piedras cálcicas. Una es que cuando alguna sal normalmente soluble (p. ej., el oxalato de calcio) sobresatura la orina, comienza a formar cristales. Si los cristales son suficientemente grandes pueden fijarse al epitelio urinario (generalmente en la porción terminal de los túbulos colectores) y luego crecer lentamente. El sitio de fijación podría estar determinado por lesiones previas del epitelio, quizá inducidas por los propios cristales. Otra teoría supone que la formación de litos se inicia en el intersticio medular; luego las concreciones son extruidas hacia la papi-

la, formando la clásica placa de Randall.⁷ Sobre este nido seguirían depositándose cristales de oxalato o de fosfato de calcio.

Mediante un modelo matemático se ha calculado que durante el tránsito normal de la orina por el riñón pueden formarse partículas cristalinas suficientemente grandes como para ser retenidas, las que sirven de nido para futuras piedras. El mayor riesgo se encuentra al final de los tubos colectores, donde los cristales formados en nefrones con una larga asa de Henle se encuentran y se aglomeran.⁸ La orina de sujetos normales habitualmente está sobresaturada para oxalato de calcio, lo que es una dificultad para explicar la formación de cálculos en algunos sujetos y no en otros por la teoría de la sobresaturación urinaria.⁹

La hipercalciuria es un factor de riesgo de recurrencia de litiasis, sobre todo en presencia de otros factores como baja diuresis, hiperuricosuria, y alteraciones del pH.

Las piedras de estruvita están compuestas de fosfato amónico-magnésico, de carbonato de calcio (apatita), o de ambas sustancias.¹⁰ La litogénesis ocurre cuando la producción de amonio está aumentada y el pH urinario se eleva, de modo que disminuye la solubilidad del fosfato. Ambos requisitos se cumplen cuando hay infección del tracto urinario generada por microorganismos productores de ureasa, como *Proteus* o *Klebsiella* spp. La ureasa degrada la urea en amoníaco y anhídrido carbónico; el amoníaco se combina con el agua generando amonio y radicales oxhidrilo, aumentando el pH urinario.

Las piedras de ácido úrico obedecen a dos factores que favorecen la precipitación de este ácido: su alta concentración urinaria y un pH bajo, lo que convierte a los uratos relativamente solubles en ácido úrico poco soluble. La solubilidad del ácido úrico es de 96 mg/l. La cantidad de ácido úrico no disociado depende del pH urinario: a un pH de 7 el 95% del ácido úrico está en forma de anión urato, más soluble; a pH 5 casi todo el ácido úrico está sin disociar.¹¹



Una mínima proporción de piedras urinarias son de cistina (1-2%, aunque esta tasa es mayor en niños). Se dan en el trastorno metabólico llamado cistinuria, una entidad familiar de transmisión autosómica recesiva, causante de una alteración en el transporte renal e intestinal de cistina. La cistina filtrada no puede ser reabsorbida en el túbulo contorneado proximal, y aumenta su excreción urinaria. También está aumentada la excreción de otros aminoácidos dibásicos (ornitina, arginina y lisina) que por ser más solubles no causan concreciones litiasicas.¹²

Factores de riesgo (FR)

El riesgo de nefrolitiasis está determinado por la composición de la orina, la que puede alterarse en ciertas enfermedades, y debido también a determinados hábitos de cada paciente. Los FR de litiasis cálcica son: hipercalcemia,¹³ hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitrauria, hipomagnesuria, y hábitos nutricionales como baja ingesta de calcio, alta ingesta de oxalato, proteína animal y sodio, o baja ingesta de fluidos. El pH excesivamente ácido o alcalino puede considerarse también un FR: a pH ácido, tienden a precipitar los cristales de ácido úrico, mientras que el pH alcalino favorece la precipitación de cristales de fosfato de calcio.

El 80% de los litos contienen calcio. La hipercalcemia idiopática es definida como aquella excreción de calcio mayor a 4 mg/kg.día, con dieta no restringida en calcio y sin evidencias de causas secundarias como hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal, malignidad, intoxicación por vitamina D, inmovilización, síndrome de Bartter, etc.¹⁴ Es una de las anomalías metabólicas hereditarias más frecuentes. Se han informado tasas de prevalencia en población sana entre 2.9 y 6.5%.¹⁵ Aproximadamente la mitad de los formadores de cálculos urinarios tienen hipercalcemia.^{6,16}

¹⁸ La fisiopatología de la hipercalcemia idiopática es altamente compleja y ha sido atribuida a numerosos factores que afectan el metabolismo fosfocálcico.

Constituye un FR el antecedente de piedras renales. La probabilidad de que un paciente con el primer episodio de urolitiasis forme un segundo cálculo es de aproximadamente 15% al año, 35-40% a los 5 años, y 50% a los 10 años, con mayor riesgo en pacientes varones.¹⁹ La historia natural de la litiasis es que luego del primer episodio hay un período libre de síntomas que dura 4-5 años, y de ahí en más suele haber un episodio sintomático anual. Igualmente el nivel de recurrencia depende fuertemente de la alteración metabólica subyacente.

También el antecedente familiar de nefrolitiasis es un FR.²⁰ Un estudio norteamericano entre profesionales de la salud halló que el riesgo se duplica en individuos con una historia familiar positiva con respecto a los que no tienen ese antecedente.^{21a} Una historia familiar fuertemente positiva puede poner en la pista de formas hereditarias raras de urolitiasis, como la enfermedad de Dent (una nefrolitiasis hipercalcémica recesiva ligada al cromosoma X) o la cistinuria.^{21b} Los pacientes con cirugías gastrointestinales que potencialmente aumentan la absorción entérica de oxalato (*bypass* gástrico, cirugía bariátrica, síndrome de intestino corto) suelen tener hiperoxaluria y saturan su orina con oxalato de calcio.²² Otras causas predisponentes son las infecciones urinarias frecuentes, y el uso de medicamentos que pueden cristalizar en la orina como indinavir, aciclovir, sulfadiazina y triamtereno; a esta lista se ha agregado la efedrina.²³ Ya mencionamos la mayor frecuencia de nefrolitiasis en obesos e hipertensos; también la diabetes y la gota son predisponentes. Quienes practican ejercicios físicos intensos aumentan el riesgo, por el exceso de sudoración y la eliminación de orina concentrada; otro grupo de riesgo –por la misma razón– son las personas que desarrollan su actividad laboral en ambientes muy caldeados (fogoneeros, maquinistas, cocineros). La mayor frecuencia actual de nefrolitiasis en mujeres ha sido atribuida a la obesidad y a los cambios en estilo de vida. La baja ingesta de líquidos

se asocia a mayor riesgo litiasico. El tipo de fluido ingerido podría ser importante en la génesis de algunas piedras, aunque los datos son contradictorios.²⁴ Una orina persistentemente ácida favorece la precipitación de cristales de ácido úrico; esta situación se ve en diarreas crónicas por pérdida intestinal de bicarbonato y agua (la acidosis metabólica, además, causa hipocitraturia), o en otros estados dismetabólicos como la gota, la obesidad, la diabetes, o la resistencia a la insulina.²⁵⁻²⁹ La Tabla 1 resume los FR de nefrolitiasis más importantes.

Tabla 1. Factores de riesgo de litiasis urinaria

- Hipercalciuria
- Hiperuricosuria
- Hiperoxaluria
- Hipocitraturia
- Hipomagnesuria
- Bajo volumen urinario
- pH excesivamente ácido o alcalino
- Factores dietéticos (baja ingesta de fluidos, calcio, potasio y fibras, y alta ingesta de sodio, azúcar y proteína)
- Enfermedades predisponentes, incluyendo hiperparatiroidismo primario, obesidad, gota, diabetes y riñón en esponja.

Fisiopatología de la hipercalciuria

Tradicionalmente se han considerado tres mecanismos posibles: hiperabsorción intestinal, bajo "umbral" renal para el calcio, e hiperresorción ósea (hipercalcurias *absortiva*, *tubular* y *resortiva*, respectivamente).

La excreción urinaria de calcio depende de la ingesta del catión y de su absorción intestinal. Hay factores genéticos que influyen la captación de calcio por parte de las células del epitelio del intestino delgado. El calcio es absorbido por dos mecanismos: pasivo (paracelular) y activo (transcelular). El primero se correlaciona con el contenido cálcico de la

dieta, mientras que el segundo está controlado por hormonas e involucra canales cálcicos específicos (TRPV5, TRPV6)* expresados también en la superficie celular de los enterocitos, proteínas intracelulares ligantes del calcio, calcitriol y el receptor de vitamina D (VDR). Mutaciones en estas proteínas podrían modificar tanto la absorción intestinal de calcio como su excreción renal. Así, por ejemplo, la disrupción del TRPV6 en ratones disminuye la absorción intestinal en 60%, pero los animales son hipercalcémicos porque la delección de ese canal en los riñones altera la reabsorción tubular.³⁰ Los animales tienen baja densidad mineral ósea, pero no se ha reportado si padecen nefrolitiasis. La disrupción del canal TRPV5 en ratones aumenta la absorción intestinal de calcio y la pérdida renal; los animales mutados tienen hiperparatiroidismo secundario y altos niveles séricos de calcitriol.

La hiperabsorción intestinal de calcio puede deberse a una sobreproducción de calcitriol, o a una hipersensibilidad al mismo. No se han identificado todavía polimorfismos del gene de la 1-alfa hidroxilasa o del gene del VDR asociados a la nefrolitiasis, aunque el número de VDR está aumentado (al doble) en monocitos de pacientes con hipercalciuria idiopática.³¹

El calcio plasmático no ligado a proteínas es filtrado en el glomérulo renal. El túbulo contorneado proximal reabsorbe 60% de la carga filtrada. El transporte de calcio es motorizado por la reabsorción de agua y osmoles por vías paracelulares. Las tubulopatías proximales alteran la reabsorción de calcio produciendo hipercalciuria; p. ej., en la enfermedad de Wilson la nefrolitiasis no es rara, y hasta puede ser la manifestación inicial.

En la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle el Ca es reabsorbido por un

* TRPV: transient receptor potential channel vanilloid = Canal receptor vainilloide con potencial [eléctrico] de despolarización transitoria (antes llamado "canal epitelial de calcio").



sofisticado mecanismo motorizado por un potencial transepitelial generado por el transporte de sodio-potasio-cloro. La disminución de la reabsorción de cloruro de sodio en esta región del nefrón –como se observa en el síndrome de Bartter– disminuye el transporte de calcio. Este trastorno puede deberse a mutaciones inactivantes en el transportador Na-K-2Cl, el canal de potasio ROMK, el canal de cloro ClCK_{a-b}, o en una proteína asociada (barttina). Los pacientes tienen hipercalcemia y nefrolitiasis concomitante. Las mutaciones activantes del receptor-sensor de Ca (CaR), que controla la actividad del ROMK, disminuyen la reabsorción tubular de Ca, con hipercalcemia y formación de cálculos. Los polimorfismos del gene del CaR también modifican el riesgo de nefrolitiasis.³²

Un porcentaje relativamente alto de pacientes litiasicos presenta franca hipofosfatemia, o al menos un valor bajo de la tasa de reabsorción tubular de fósforo. La hipofosfatemia estimularía la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal, con aumento en la síntesis de calcitriol.³³ En algunos pacientes, el mecanismo de la pérdida urinaria de fosfatos podría originarse en mutaciones del factor 1 regulador del intercambio sodio-hidrógeno (NHERF1), que interactúa con los transportadores renales de sodio y de fósforo para facilitar la regulación normal de este elemento.³⁴ También se sospecha de un posible papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), importante factor fosfatúrico.³⁵

Otra proteína implicada en la reabsorción tubular distal de calcio es *klotho*.^{**} Ésta hidroliza el canal TRPV5 N-glicosilado, estabilizando el complejo del canal en la membrana apical, facilitando así el transporte transcelular prolongado de Ca.³⁶ La deficiencia de *klotho* podría explicar algunos casos de hipercalcemia idiopática. Además, la deficiencia de una

enzima, la kaliceína, podría causar hipercalcemia por defecto en la reabsorción tubular: la kaliceína tisular activa el receptor de bradikina tipo 2 (B2R), y lleva a la activación de la PKC y a la fosforilación del TRPV5, el que se estabiliza, facilitando la entrada de calcio a las células tubulares. Ergo, una deficiencia de kaliceína puede aumentar el Ca urinario.³⁶ Finalmente, el pH urinario controla dinámicamente el tráfico de Ca a través del canal epitelial: la alcalosis aumenta el tráfico reclutando vesículas con TRPV5 hacia la membrana apical, y la acidosis lo disminuye alejando dichas vesículas, con lo que la reabsorción tubular de Ca disminuye y el Ca urinario aumenta.³⁶

Un modelo animal de hipercalcemia idiopática ayuda a entender algunos aspectos de este trastorno. A través de 70 generaciones de endocria de la progenie más hipercalcémica de ratas hipercalcémicas, se ha logrado una cepa que excreta 8-10 veces más Ca urinario que la cepa salvaje. La anomalía más saliente es la hiperabsorción intestinal de Ca, pero cuando se restringe la ingesta de este elemento la hipercalcemia persiste, indicando un defecto en la reabsorción tubular y/o un aumento en la resorción ósea: ambos defectos han sido comprobados. Hay un mayor número de VDR en intestino, hueso y riñón de estos animales, sugiriendo un verdadero defecto sistémico en la homeostasis del Ca.^{37a} Como ya se mencionó, algunos pacientes con hipercalcemia idiopática tienen fosfatemia baja y presentan una baja tasa de reabsorción tubular de fósforo. En una serie argentina se encontró que solo 9% tenían pérdida renal de P,^{37b} pero otros autores describen este trastorno con mayor frecuencia.

Por otra parte, es frecuente comprobar osteopenia en los sujetos afectados de ambos sexos, y tanto en sitios ricos en hueso trabecular

^{**} En la mitología griega, las Parcas (Klotho, Láchesis y Átropos) eran hijas de Zeus y de la titán Themis. Klotho quiere decir "hilandera".

cular (vértebras, trocánter) como en hueso compacto (cuello femoral).^{37c} La osteopenia es mayor en enfermos con formas de hipercalcemia no dependientes de la dieta. Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea están generalmente aumentados, y la histomorfometría ósea ha comprobado incremento en la tasa de resorción con tasa de formación disminuida; además, habría defectos en la mineralización del osteoide. Los mecanismos propuestos para explicar el impacto óseo de la hipercalcemia son: hipofosfatemia, aumento del calcitriol con freno paratiroideo crónico, o bien hiperparatiroidismo secundario, acidosis tubular renal leve, aumento de citoquinas estimulantes de los osteoclastos, etc. La Tabla 2 resume los mecanismos fisiopatológicos probables de la hipercalcemia idiopática.

Tabla 2. Resumen de anomalías fisiopatológicas en la hipercalcemia idiopática.

- Aumento de calcitriol, cambios en la secreción de PTH
- Aumento del receptor de vitamina D (número, sensibilidad)
- Polimorfismos del receptor-sensor de calcio
- Deficiencia de la proteína *klotho*
- Deficiencia de la enzima kaliceína tisular
- Formas sutiles de acidosis tubular

Fisiopatología de la hiperoxaluria

El riesgo de formación de piedras de oxalato de calcio aumenta con la mayor excreción urinaria de oxalato. Se creía que pequeños aumentos en la concentración urinaria de oxalato tenían un gran impacto en la sobresaturación urinaria con oxalato de calcio; sin embargo, en nuestra experiencia la sobresaturación se correlaciona mejor con el calcio que con el oxalato urinario.³⁸

El oxalato endógeno deriva del metabolismo de la glicina y del ácido ascórbico.³⁹ La excreción urinaria de oxalato es muy alta (100-300 mg/día) en la hiperoxaluria primaria (HP), un trastorno raro del metabolismo en el que defi-

ciencias de enzimas hepáticas llevan a la sobreproducción de oxalato a partir del glioxalato.⁴⁰ Puede haber depósito tisular de oxalato. La HP tipo 1 está causada por deficiencia de la alanina-glioxilato aminotransferasa; la tipo 2 por falta de D-glicerato reductasa y glioxilato reductasa.

En general se considera que el impacto del oxalato contenido en la dieta sobre el riesgo de nefrolitiasis es relativamente pequeño. Aunque se acepta que un aumento en la ingesta de oxalato incrementa la oxaluria, la cantidad de dicho incremento depende del tipo de alimento y de la composición de la comida. Así, una porción de espinaca como única comida aumentará la oxaluria mucho más que si la misma es acompañada por queso (ya que se formará oxalato de calcio en la luz intestinal, que es inabsorbible).²⁴ Este mecanismo subyace en la mayor tendencia a las recidivas calculosas en pacientes que siguen dietas restringidas en productos lácteos.⁴¹ Es probable que los pacientes litiasicos tiendan a hiperabsorber el oxalato intestinal.⁴² El consumo de cantidades altas de vitamina C puede aumentar la oxaluria en sujetos normales y en una alta proporción de litiasicos. Un estudio en formadores de cálculos estimó que el oxalato urinario aumenta 6-13 mg/día por cada 1.000 mg de vitamina C ingerida por encima de 500 mg/día.⁴³

En los síndromes de malabsorción, los ácidos grasos no absorbidos se combinan con el calcio, formando jabones que se pierden por heces, dejando más oxalato libre para ser absorbido; las sales biliares no absorbidas aumentan la permeabilidad de la mucosa del colon a moléculas pequeñas como el oxalato.⁴⁴

La administración crónica de antibióticos (como se da en la fibrosis quística del páncreas) puede alterar la flora intestinal. La disminución de la bacteria *Oxalobacter formigenes*, capaz de degradar el oxalato, podría explicar la hiperoxaluria observada en estas situaciones.⁴⁵

Una hiperoxaluria leve podría deberse a una



anormalidad genética con herencia autosómica dominante, caracterizada por aumento en la actividad del intercambiador aniónico cloro/oxalato; esta anomalía se ha documentado en eritrocitos de pacientes con litiasis oxalocálcica y en sus parientes de primer grado, y se piensa que también existe en las células del túbulo renal.⁴⁶

Fisiopatología de la hipocitraturia

En los últimos años el citrato ha recibido gran interés principalmente porque es un potente inhibidor de la cristalización de las sales de calcio. La hipocitraturia es una alteración bioquímica frecuente entre los pacientes litiásicos y es un factor de riesgo para la formación de cálculos cálcicos. Su prevalencia varía entre 20 y 60%.

- Propiedades del citrato

El ácido cítrico es un ácido tricarbóxico con pK de 2.9, 4.3 y 5.6; por lo tanto a pH fisiológico más del 90% se encuentra en su forma ionizada, o sea como anión trivalente. La concentración plasmática del citrato es baja: 0.14 mmol/l (2.4 mg/dl), y circula en gran parte complejoado al Na, Ca y Mg y muy poco unido a grandes moléculas. Por tanto, más del 90% del citrato plasmático filtra libremente por riñón.⁴⁷

El origen del citrato plasmático es endógeno, siendo sus fuentes principales el hueso y el metabolismo intermedio hepático y muscular. Los niveles plasmáticos del citrato parecen ser bastante independientes de la dieta, esto es porque una vez que se absorbe el citrato proveniente de los alimentos es rápidamente metabolizado a nivel hepático. Sin embargo, si se aporta una carga de citrato oral, por ejemplo con una sal de citrato, se aumentan transitoriamente los niveles plasmáticos de citrato.⁴⁸

A nivel intracelular es un componente central del ciclo de Krebs, o sea que participa en un ciclo que es dador de energía. La utilización de citrato ocurre principalmente en dos órganos: hígado y riñón.⁴⁸

A nivel urinario es un potente inhibidor de la cristalización de sales, especialmente oxalato y fosfato de calcio (OxCa y PCa). Por lo tanto, la hipocitraturia es un factor de riesgo para la formación de cálculos cálcicos.⁴⁹

- Actividad inhibitoria del citrato

El citrato, principalmente la especie citrato divalente, en la orina compleja al Ca y forma con él una sal soluble que es citrato de Ca; por otro lado, al disminuir la concentración de Ca logra disminuir la saturación urinaria con respecto al OxCa y PCa.^{50,51}

Inhibe en forma directa la cristalización de OxCa y PCa.⁵² Se ha demostrado que inhibe la precipitación espontánea de OxCa,⁵³ como así también la nucleación de OxCa inducida por urato monosódico.⁵¹

Es un potente inhibidor de la agregación de cristales preformados de OxCa,⁵⁴ especialmente la especie trivalente. Se une a la superficie de los cristales y forma un complejo OxCa-citrato impidiendo de esta manera la agregación de cristales. La importancia de esta acción reside en que la agregación de cristales juega un rol crítico en el proceso de formación de un cálculo. Por lo tanto, un mecanismo protector para no formar cálculos es tener una adecuada capacidad para inhibir la agregación de cristales. Existe una línea de evidencias que demuestran que el citrato modula en gran parte esta capacidad para inhibir la agregación de cristales, sobre todo los trabajos de Kok y col.,⁵⁴⁻⁵⁶ quienes observaron que lo que diferencia la orina de sujetos normales de la de pacientes litiásicos formadores de cálculos de OxCa, en cuanto a parámetros de cristalización, es que los litiásicos tienen disminuida su capacidad para inhibir la agregación de cristales y esto correlaciona con un menor contenido de citrato en la orina de los formadores de cálculos. A su vez, el déficit en la inhibición se relacionó con la recurrencia. O sea que los pacientes más recurrentes eran los que tenían más afectada la capacidad para inhibir la agregación.⁵⁶

Es inhibidor efectivo del crecimiento de cris-

tales de PCa, pero tiene solo un efecto moderado sobre el crecimiento de cristales de OxCa.⁵⁰

Estas acciones beneficiosas del citrato en la

orina demuestran por qué la hipocitraturia es un factor de riesgo para la formación de cálculos cálcicos. La Figura 1 esquematiza lo dicho en este apartado.

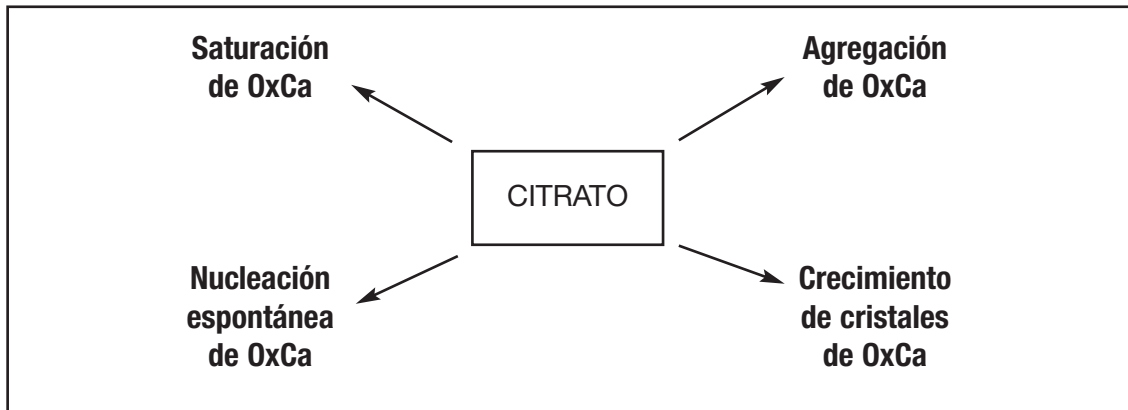


Figura 1. Actividad inhibitoria del citrato en la orina.

- Manejo renal del citrato

El 90% del citrato filtra libremente por riñón. De la carga filtrada el 65-90% se reabsorbe a nivel del túbulo contorneado proximal (S1) y porción recta (siendo mucho mayor en el primero), por lo tanto el 10-35% del citrato que filtró se excreta por riñón.^{47,57}

Los mecanismos de reabsorción de citrato en la membrana apical han sido estudiados en las vesículas del reborde en cepillo de la membrana del conejo.⁵⁸

La reabsorción del citrato en la membrana apical es un 80% activa, Na⁺ dependiente y electrogénica (transporta una carga positiva), es altamente pH dependiente y es específica para los intermediarios del ciclo de Krebs, incluyendo al citrato.

Es un transporte acoplado al sodio y transporta 3 iones de Na por cada molécula de citrato divalente (citrato⁻²). Este movimiento de iones genera la transferencia de una carga positiva al interior de la célula. La electroneutralidad se mantiene por la Na/K ATPasa en la membrana basolateral. El transporte de la especie menos

abundante (citrato⁻²) es la principal razón de la fuerte dependencia del pH en el transporte del citrato.

El pK del citrato es 5.6; por lo tanto la mayoría del citrato en el túbulo renal se encuentra como citrato⁻³ de modo que es la especie iónica más abundante a ese pH y resulta un inhibidor competitivo del transporte de citrato⁻².

El pH sistémico, tubular e intracelular es el factor que más afecta la excreción de citrato. La acidosis disminuye su excreción mientras que la alcalosis la aumenta. Vimos que el citrato se reabsorbe a través del cotransporte Na-citrato, como citrato⁻². A pH 7,6 la relación citrato divalente/citrato trivalente es 1:100, pero si el pH disminuye a 6,6 la concentración de la especie transportada aumenta 10 veces y se reduce la concentración de citrato⁻³ limitando su inhibición competitiva. Aun pequeños descensos del pH tubular (de 7,4 a 7,2) van a aumentar significativamente su reabsorción tubular.

El citrato ingresa a la célula del túbulo proximal no solamente por la membrana apical sino también por remoción a nivel del peritúbulo, y



representa aproximadamente un 25% del citrato reabsorbido.⁴⁷ El ingreso a la célula por la membrana basolateral también es sodio dependiente pero es electroneutral y no se afecta por cambios en el pH. La especie transportada a nivel basolateral sería el citrato⁻³.

- Metabolismo del citrato en el riñón

El citrato en la célula va a ser transportado a la mitocondria por un transportador de ácidos tricarboxilados y metabolizado a CO₂ y H₂O, aportando el 10% de la energía que requiere el riñón.⁴⁷ Sin embargo, desde los estudios de Melnick y col. sabemos que el citrato citoplasmático también va a ser catalizado por la ATP citrato liasa a oxalacetato y acetil coenzima A.⁵⁹ La acetil-CoA producida interviene en la síntesis de ácidos grasos y colesterol y el oxalacetato es sustrato para gluconeogénesis. Dado que los niveles plasmáticos y la carga filtrada se mantienen relativamente constantes, las modificaciones en la excreción de citrato van a depender de alteraciones en la reabsorción de citrato e nivel del túbulo proximal. Los cambios en la homeostasis ácido-base son los principales determinantes en la excreción

de citrato, porque afectan tanto su transporte luminal como su metabolización intracelular.⁴⁸ En acidosis metabólica se estimula la reabsorción de citrato por disminución del pH luminal (a nivel de las vesículas del reborde en cepillo) porque aumenta la concentración del citrato⁻² que es la especie iónica que se transporta. Leves disminuciones en el pH luminal generan importantes aumentos en su transporte luminal por aumentar la concentración de citrato⁻². A su vez la acidosis intracelular va a aumentar la metabolización intramitocondrial del citrato,⁴⁷ y también su metabolización citosólica por aumento de la actividad de la ATP citrato liasa, estimulada por la acidosis.⁴⁸ Como consecuencia disminuye la concentración intracelular de citrato aumentando el gradiente célula-luz y la reabsorción tubular, provocando así una disminución en la excreción de citrato.

En alcalosis sucede lo contrario: disminuye su transporte luminal y su metabolización intracelular generando un aumento en la excreción de citrato.

La Figura 2 esquematiza el manejo renal del citrato.

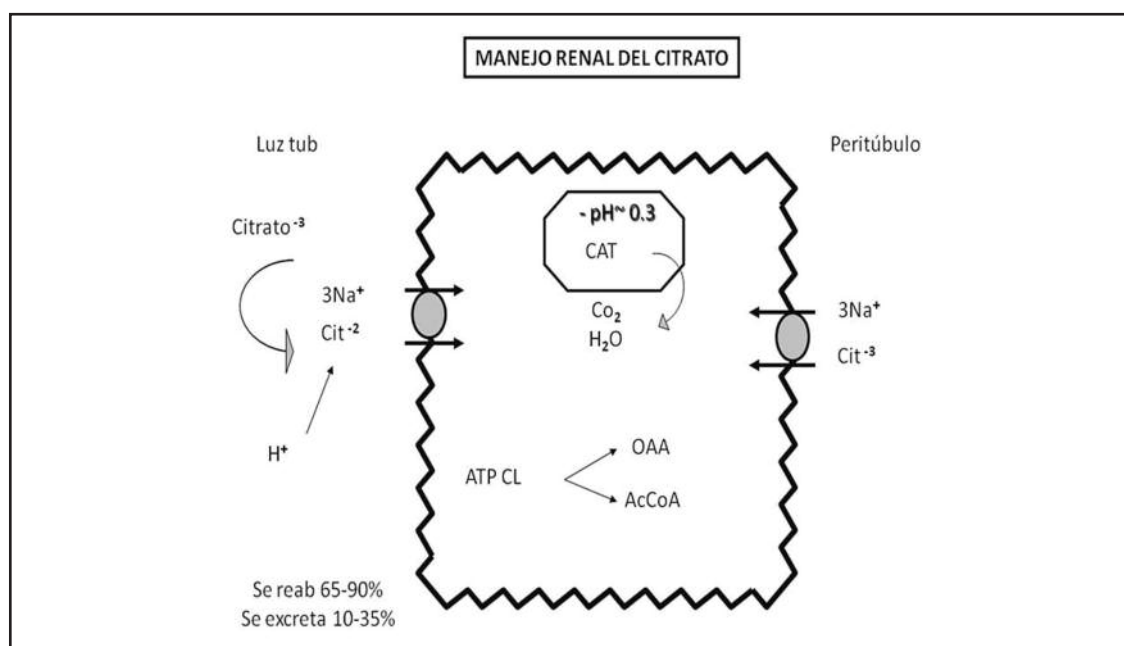


Figura 2. Manejo renal del citrato. Adaptado de Simpson⁴⁷ y de Melnick y col.⁵⁹

- Causas de hipocitraturia en pacientes nefrolitiásicos

Si bien la mayoría de los pacientes litiásicos tienen hipocitraturia idiopática, existen varias causas que favorecen su presencia, y son aquéllas secundarias a acidosis metabólica:

- Acidosis tubular distal completa: presenta hipocitraturia severa (<100 mg/día). En la forma incompleta, que es la más frecuente entre los pacientes litiásicos, el defecto en la acidificación tubular se pone de manifiesto con la prueba de ClNH_4 . La hipocitraturia en la variante incompleta es menos marcada.

- Síndromes diarreicos crónicos de diferentes etiologías como enfermedad de Crohn, resección o *bypass* ileal, colitis ulcerosa o postgastrectomía. En estos cuadros, además de la acidosis metabólica por pérdida de álcali por vía intestinal, los pacientes pueden tener malabsorción de citrato y magnesio e hipopotasemia, que favorecen al desarrollo de hipocitraturia.

- Hipopotasemia, que produce tanto acidosis intracelular como aumento en la actividad de la ATP citrato liasa.⁵⁹ Por otro lado la depleción crónica de potasio aumenta el transporte de citrato a nivel de las vesículas del ribete en cepillo de membrana apical *in vitro*, posiblemente secundariamente a un aumento en el número de transportadores de citrato.⁶⁰

- La dieta puede afectar la excreción de citrato en la medida que aumente la producción neta de ácido provocando una leve acidosis metabólica.

Recordar que:

Producción neta de ácido (PNA) = Producción total de ácido - Absorción GI neta de álcali

Por lo tanto, dietas ricas en proteínas de origen animal, por la carga ácida que representan, aumentan la PNA.

A su vez las dietas pobres en alimentos que son fuente de álcali, como son los vegetales y frutas, van a disminuir la absorción gastrointestinal de álcali y por lo tanto también pueden aumentar la PNA.

Diferentes autores encontraron una correlación entre la absorción neta de álcali y la excreción de citrato.^{61,62} En pacientes con hipocitraturia idiopática, a menor absorción gastrointestinal (AbGI) de álcali menor excreción de citrato, sugiriendo que la excreción de citrato depende al menos en parte de la AbGI de álcali.

La excesiva ingesta de sodio también disminuye la excreción de citrato; si bien el mecanismo no está bien aclarado, se considera que la bicarbonaturia resultante de la expansión del líquido extracelular provocada por el exceso de sodio induce leve acidosis metabólica, responsable de la hipocitraturia.⁶³

El hiperaldosteronismo primario, por la hipopotasemia crónica y expansión de volumen sodio dependiente, favorece el desarrollo de hipocitraturia.⁶⁴

La infección urinaria es causa de hipocitraturia no relacionada al manejo renal del citrato, sino provocada por la degradación del mismo por enzimas bacterianas. El citrato puede servir como sustrato para el desarrollo bacteriano.

El ejercicio físico intenso y el ayuno prolongado disminuyen la excreción de citrato por aumentar el transporte de citrato a nivel del túbulo proximal y por acidosis sistémica.

Algunas drogas pueden causar hipocitraturia:

- Tiazidas, por la acidosis intracelular secundaria a hipopotasemia. Es importante tener en cuenta esta causa de hipocitraturia en el seguimiento de pacientes con hipercalciuria.

- Acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, provoca acidosis intracelular inhibiendo la reabsorción de citrato. Topiramato, droga antiepiléptica, es inhibidor de la anhidrasa carbónica. Ambas drogas se asocian con hipocitraturia^{65,66}

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA): estas drogas disminuyen la excreción de citrato en ratas y humanos.⁶⁷

Los mecanismos propuestos son: a) descenso del pH intracelular por disminuir el intercambio Na/H a nivel del túbulo proximal, y b) estimulación de la actividad de ATP citrato liasa.



Finalmente, probables causas de hipocitraturia idiopática podrían estar relacionadas a defectos en el manejo renal:⁶⁸

- Alteración en el gen del cotransporte Na/citrato a nivel apical
- Alteración en la regulación intracelular del citrato (¿aumento de la actividad ATP citrato liasa?)

Fisiopatogenia de la litiasis úrica

La frecuencia de la nefrolitiasis úrica es de 7-40%, dependiendo de las poblaciones evaluadas, variando con la edad, sexo, localización geográfica y variables medioambientales locales. En nuestro medio la frecuencia de litos de ácido úrico es del 10%.¹⁶

La cristalización del ácido úrico depende de 3 factores: pH urinario, excreción de ácido úrico y volumen urinario. Pero la presencia de un pH urinario ácido es el principal determinante de la concentración de ácido úrico no disociado en orina y por lo tanto el factor predisponente principal para la formación de cálculos úricos. La presencia de un aumento en la uricosuria y un bajo volumen urinario son factores agregados de riesgo litiásico. La mayoría de los pacientes con litiasis úrica idiopática presentan excreción de ácido úrico normal mientras que el pH urinario está marcadamente disminuido.

La constante de disociación del primer protón del ácido úrico (pKa) es 5.35 en orina a 37°C. La solubilidad del ácido úrico no disociado es solamente de 96±2 mg/l; en presencia de un pH 5.35, la mitad del ácido úrico presente en la orina está en su forma no disociada, por lo cual una excreción normal de ácido úrico (ej. 500 mg/día) no va a estar en solución a menos que el volumen urinario sea mayor a 3 L/día. A medida que disminuye el pH urinario por debajo de 5.35 la mayoría del ácido úrico se va a encontrar en su forma no disociada, favoreciendo la cristalización del ácido úrico. El término *diátesis gotosa* se ha utilizado para describir a los pacientes que forman cálculos de ácido úrico y presentan pH urinario bajo y excreción fraccional de ácido úrico disminu-

da –similar a lo observado en pacientes con gota primaria– pero que no presentan artritis gotosa. En la actualidad dicho término se está reemplazando por el de *pH urinario persistentemente ácido o excesivamente ácido*.

Los cálculos de ácido úrico se encuentran también asociados con enfermedades diarreicas,⁶⁹ diabetes,⁷⁰ obesidad,⁷¹ gota y síndrome metabólico (SM).^{72a}

La diarrea disminuye el pH urinario debido a la pérdida de álcalis en las heces.

En los otros grupos de formadores de litiasis de ácido úrico, el mecanismo patogénico para la excesiva acidez urinaria es heterogéneo y en gran parte desconocido. La presencia de un pH urinario persistentemente bajo puede deberse a: 1) aumento en la secreción de H⁺ en el nefrón distal, 2) entrada reducida de NH₃ en el túbulo colector medular. La primera situación se acompaña de alta excreción de NH₄⁺ y la segunda de una relativamente menor excreción del mismo. En los pacientes con litiasis úrica idiopática la situación observada es una menor excreción de NH₄⁺. Esto podría ser por una síntesis disminuida de NH₄⁺ en el túbulo contorneado proximal (TCP) o por alteración en la secreción de NH₃ a nivel medular. Entre las causas de reducida síntesis de NH₄⁺ está el incremento del pH intracelular en el TCP, como se observa cuando hay compromiso en la salida de HCO³⁻ de las células vía el cotransporte sodio-bicarbonato.^{72b} La resistencia a la insulina se acompaña de una menor excreción de amonio, esto es porque la insulina aumenta la síntesis de NH₄⁺ a partir de L-glutamina en el TCP y estimula allí el intercambio Na⁺/H⁺ (o Na⁺/NH₄⁺), favoreciendo la secreción de NH₄⁺ a ese nivel; estas acciones de la insulina favorecen la amortiguación de iones de hidrógeno y explica por qué la insulinoresistencia podría ser en parte responsable de la excesiva acidez urinaria en estos pacientes.^{72c, 72d} Finalmente, una alteración en la secreción de NH₃ a nivel medular podría deberse a una menor apertura de los canales de NH₃ medulares.^{72b}

Diferentes autores han investigado la relación entre obesidad, diabetes, SM y pH urinario. El primer estudio que estudió la relación entre pH urinario y obesidad abarcó una gran población: 4.883 pacientes con nefrolitiasis provenientes de dos centros de referencia de EUA; se observó una correlación inversa significativa entre pH urinario y peso corporal. Esta correlación persistió luego de ajustar el pH por edad, creatinina y sulfato. Este último indica que el pH bajo no se explica totalmente por la carga ácida proteica.^{72e}

Por otro lado Cameron y col. compararon el pH urinario en pacientes con diabetes tipo 2 sin litiasis renal, pacientes con litiasis urinaria y sujetos controles. Se observó una relación inversa significativa entre pH y peso corporal en todos los grupos; los pacientes con litiasis y diabetes presentaron un pH urinario muy similar y significativamente más ácido que los sujetos normales controles.^{72f} La relación entre SM y pH urinario fue evaluada en 148 sujetos no litíasicos, de los cuales 44 presentaban características de SM y pH urinario significativamente menor.⁷³

Todos estos estudios muestran que el pH urinario ácido es un hallazgo frecuente en la obesidad, el SM y la diabetes tipo 2, y que podría ser en parte secundario a insulinorresistencia.

En un estudio se usó el clampeo hiperinsulinémico-euglucémico comparando pacientes con nefrolitiasis y sujetos no litíasicos; se pudo observar que los pacientes con litiasis presentan resistencia a la insulina, y en los sujetos no litíasicos el menor requerimiento de glucosa se asoció a menor pH urinario, favoreciendo la hipótesis que la insulinorresistencia juega un rol en la generación de pH urinario ácido.^{72a}

Los niños con litiasis de ácido úrico pueden –como los adultos– tener pH urinario bajo e insulinorresistencia. No obstante, en pacientes con litos de ácido úrico, hiperuricemia e hiperuricosuria, deben considerarse los síndromes hereditarios de sobreproducción de ácido úrico, como la deficiencia de hipoxanti-

na-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT; OMIM 308000).

En el síndrome de Lesch-Nyhan, la deficiencia completa de esta enzima se acompaña de retardo mental y automutilación, pero la deficiencia incompleta puede presentarse como litiasis de ácido úrico en la infancia, adolescencia o vida adulta.⁷⁴

La superactividad de la fosforribosil-pirofosfato sintetasa (OMIM 30066) es otro defecto metabólico asociado al cromosoma X que produce hiperuricemia, gota y litiasis úrica.

Cálculos infrecuentes de purinas

Los cálculos de xantina se forman en pacientes con hiperuricemia severa medicados con alopurinol, o en aquellos pacientes con el raro trastorno hereditario de xanturina, mientras que los litos de 2,8 dihidroxiadenina se producen en pacientes con deficiencia de adenina-fosforribosil transferasa (APRT; OMIM 102600).

Estos cálculos habitualmente no responden al tratamiento con alopurinol.

Cálculos de ácido úrico y amonio

Son infrecuentes en países desarrollados, pero pueden encontrarse en los en vía de desarrollo. Habitualmente se presentan en niños y con litiasis vesical.

Se encuentran asociados a enfermedades diarreicas (las causas pueden incluir abuso de laxantes y resección intestinal) y cursan con hipokalemia. La terapéutica incluye el incremento de ingesta de líquidos, la corrección de la hipokalemia, y si es posible el control de la diarrea.

Fisiopatología de la hiperuricosuria

Los pacientes con hiperuricosuria pero con pH urinario normal también desarrollan cálculos. Estos frecuentemente son mixtos, compuestos de oxalato de calcio y uratos.

A pesar de que los uratos son muchas veces más solubles que el ácido úrico, esta condición no es infinita. A altas concentraciones el urato monosódico precipita y se hipotetiza



que promueve la cristalización de oxalato de calcio por nucleación heterogénea, con atenuación de inhibidores macromoleculares de litogénesis o por un fenómeno de *salting out*.^{75,76}

La hiperuricosuria es más frecuentemente producida por una dieta imprudente rica en purinas, aunque las mutaciones en el canal URAT1 pueden ocasionar una hiperuricosuria renal hipouricémica congénita.⁷⁷

Exceso dietético

Los pacientes que consumen cantidades importantes de proteínas de origen animal tienen riesgo de formar cálculos de ácido úrico debido a la incrementada carga purínica y al residuo ácido de la proteína animal. Esto promueve hiperuricosuria y una acidosis metabólica leve que resulta en un pH urinario disminuido.⁷⁸

Enfermedades neoplásicas

Los pacientes con enfermedades mieloproliferativas y cánceres pueden tener altos niveles de uricemia debido al recambio celular rápido y a la necrosis tumoral, especialmente en el contexto de la quimioterapia. Durante la lisis tumoral, aparte de los trastornos electrolíticos puede producirse una masiva hiperuricemia e hiperuricosuria que provoca una nefropatía aguda por uratos.

Otras condiciones asociadas a nefrolitiasis de ácido úrico incluyen enfermedades con alto recambio celular como la enfermedad drepanocítica, anemia hemolítica, policitemia vera y psoriasis.^{79,80}

Hiperuricosuria renal

Varias enfermedades renales se encuentran asociadas con hiperuricosuria y nefrolitiasis úrica. Estas comprenden el síndrome de Fanconi, la enfermedad de Hartnup, la enfermedad de Wilson y la hiperuricosuria hipouricémica familiar. Estas condiciones predisponen a los pacientes a pérdida renal de ácido úrico.

La identificación del transportador de ácido

úrico URAT1 constituye un avance en el entendimiento del manejo de los uratos por parte del riñón. Este transportador es defectuoso en la hiperuricosuria hipouricémica familiar. En la actualidad se describen 11 diferentes mutaciones del gen dentro de este grupo de trastornos.⁸¹

En los pacientes en que se sospecha un estado hiperuricosúrico se debe dosar uricosuria en orina de 24 horas. Cuando se efectúa el diagnóstico, debe identificarse la causa subyacente.

La Tabla 3 resume los factores fisiopatológicos de la litiasis úrica.

Fisiopatología de la cistinuria

En los individuos normales más del 99% de los aminoácidos –incluyendo a la cistina– filtrados por el glomérulo son reabsorbidos en el túbulo proximal. En pacientes cistinúricos, la excreción fraccional de cistina puede ser mayor al 100% de la carga filtrada, lo cual implica algún tipo de secreción. Del total de la cistina reabsorbida, aproximadamente el 90% de la carga filtrada se reabsorbe en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal y un 10% de la carga filtrada de cistina se reabsorbe en el tercer segmento (S3) del túbulo proximal. Mediante estudios de microperfusión *in vitro* en vesículas de membrana de las microvellosidades de los túbulos proximales del riñón y las del intestino delgado en rata, se ha comprobado que tanto la cistina como los aminoácidos dibásicos comparten el mismo sistema de transporte localizado, en el caso del riñón, en el túbulo proximal. Este sistema de transporte ($b^{0,+}$), compartido, igualmente, con aminoácidos dibásicos, se encuentra en la superficie luminal de las células epiteliales renales e intestinales. Pertenece a los transportadores heteroméricos, y está constituido por dos polipéptidos: una subunidad pesada y una ligera unidas por puente disulfuro. Las alteraciones en estos transportadores son las responsables no sólo de la cistinuria sino también de otra enfermedad conocida como intolerancia a proteínas con lisinuria.⁸²

Tabla 3. Mecanismos fisiopatológicos de nefrolitiasis úrica.

	Volumen urinario disminuido	pH urinario disminuido	Hiperuricosuria
Diátesis gotosa o idiopática		X	
Obesidad		X	
Insulinorresistencia		X	
Dieta rica en proteína animal		X	X
Gota primaria		X	X
Diarrea crónica	X	X	
Deshidratación	X		
Síndrome de Lesch-Nyhan			X
Enfermedad de von Gierke			X
Enfermedades de alto recambio celular			X
Neoplasias			
Anemia drepanocítica			
Anemia hemolítica			
Policitemia			
Psoriasis			
Hiperuricosuria renal			X
Hiperuricosuria familiar			
Síndrome de Fanconi			
Enfermedad de Harnup			
Enfermedad de Wilson			

En el caso de la cistinuria, el sistema de transporte de aminoácidos implicado $b^{0,+}$ está formado por una subunidad pesada, denominada rBAT, y una subunidad ligera, identificada como $b^{0,+}AT$, codificadas por los genes SLC3A1 y SLC7A9 respectivamente. El producto de SLC3A1, que es la proteína rBAT, está expresada casi exclusivamente en el segmento S3 del túbulo proximal. Mientras que la proteína $b^{0,+}AT$ codificada por el gen SLC7A9 se encuentra en los 3 segmentos del túbulo proximal con un gradiente de expresión mayor en S1 y menor en S2 y S3. Se ha demostrado que $b^{0,+}AT$ se asocia exclusivamente con rBAT y su expresión en la membrana apical ocurre solamente donde se expresa rBAT. La co-expresión en la célula tubular de rBAT y $b^{0,+}AT$ resulta en un transporte de alta afinidad para reabsorber cistina, como en el segmento S3 del túbulo proximal.

El heterodímero rBAT- $b^{0,+}AT$ es el principal y probablemente el único sistema de reabsorción de cistina en el riñón.⁸³

La relación entre el sistema de transporte y el producto del gen puede ayudar a comprender la expresión fenotípica que se observa en algunos heterocigotas.⁸⁴ El heterocigota SLC3A1 (heterocigota tipo A) con pérdida de la mitad del complemento normal de rBAT, tiene un defecto que lo hace incapaz de reabsorber el 90% de la carga filtrada de cistina y por lo tanto puede mantener una excreción de cistina en el rango normal. Por el contrario el heterocigota tipo B, o sea aquél cuyo defecto se encuentra en el gen SLC7A9 con pérdida de la mitad del complemento normal $b^{0,+}AT$, pierde la capacidad de reabsorber cistina a lo largo de todo el túbulo proximal. La excreción de cistina en estos sujetos usualmente está por arriba del rango de normalidad. Alguno de



estos heterocigotas raramente tienen cálculos, constituyendo un fenotipo dominante o incompletamente recesivo.

Transporte transcelular de cistina

El transporte de cistina y aminoácidos dibásicos ocurre en la membrana apical del túbulo proximal del nefrón de una manera sodio-dependiente a diferencia de otros aminoácidos y solutos como la glucosa. El flujo transepitelial de cistina y aminoácidos básicos se debe a la acción coordinada de distintos transportadores en la membrana apical y basolateral de la célula. La captación apical de cistina y aminoácidos dibásicos se realiza por la Na^+/K^+ ATPasa basolateral que genera el gradiente

electroquímico de sodio. Transportadores de aminoácidos neutros sodio-dependientes, presentes en la membrana apical y basolateral mantienen un potencial de membrana que favorece el transporte de cistina y aminoácidos dibásicos hacia el interior de la célula.⁸⁵

La cistina es reducida intracelularmente a dos moléculas de cisteína mediante la glutatión-cisteína transhidrogenasa, siendo la cisteína la principal forma intracelular. La cisteína sale de la célula a través de la membrana basolateral. El metabolismo de la cistina dentro de la célula tubular ayuda a mantener un gradiente de concentración favorable a través de la membrana apical para el ingreso a la célula de cistina y aminoácidos dibásicos (Figura 3).

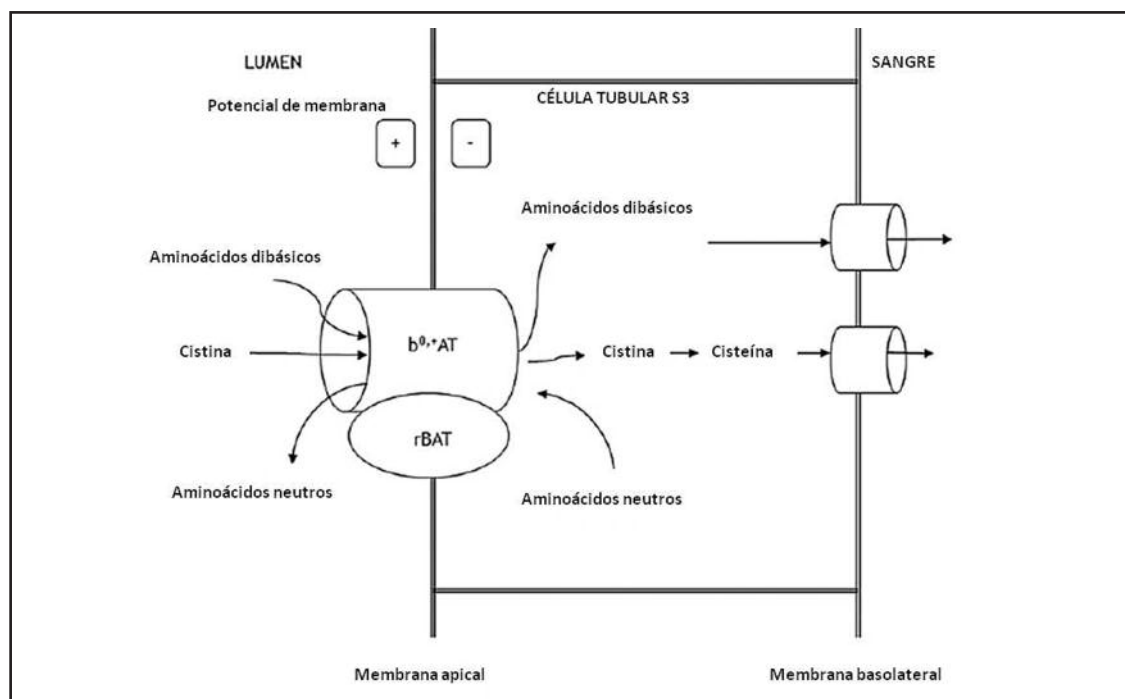


Figura 3. Transporte normal de cistina y aminoácidos dibásicos en el túbulo proximal.

La cistinuria es uno de los cuatro primeros errores del metabolismo conocidos y fue descrita en 1908, por sir Archibald Edward Garrod. En 1810 Wollaston observó unos cálculos diferentes a los usuales, compuestos por placas hexagonales y solubles en álcali, y

supuso que estaban constituidos por un compuesto que él denominó “óxido cístico”.⁸⁶ En 1824, Stromeyer identificó en la orina de pacientes los típicos cristales que han servido y siguen sirviendo para el diagnóstico de la enfermedad. En 1830 Berzelius se percató de

que los cristales estaban compuestos por aminas y los renombró "cistina". Finalmente, en 1851 Toel confirmó la hipótesis de Prout, formulada en 1823, que la enfermedad era ocasionada por una excreción urinaria excesiva de cistina.⁸⁷

La cistinuria es un desorden autosómico recesivo (en el que pocos casos muestran una herencia dominante) que afecta el transporte de cistina y aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina) tanto a través de las células epiteliales de la membrana apical en el túbulo proximal renal como en las células epiteliales del intestino delgado. Se caracteriza por un aumento en la excreción urinaria de cistina y los aminoácidos dibásicos y un defecto en la absorción intestinal de dichos aminoácidos, pero además por la formación de cálculos de cistina.

Solamente la afectación en el transporte de cistina a nivel renal provoca nefrolitiasis; los aminoácidos dibásicos son relativamente solubles en orina y por esta razón no precipitan. La cistina es muy poco soluble a pH urinario normal, lo que favorece su precipitación y formación de cálculos renales.

Si bien es una causa poco frecuente de litiasis renal (1-2% de todas las formas de urolitiasis en adultos) es un poco más prevalente en los niños: llega a causar 6-8% de las litiasis en pediatría.⁸⁸ Es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes luego del riñón poliquístico y la fibrosis quística. La prevalencia promedio en el mundo es 1:7.000 pero con una gran variabilidad geográfica; así, los valores van de 1/2.500 en neonatos judío-libaneses a 1/100.000 en Suecia.

Hasta la fecha, según hallazgos moleculares recientes, se han identificado dos genes como responsables de esta enfermedad: SLC3A1 y SLC7A9.

Una correcta identificación fenotípica y/o genotípica de los pacientes cistinúricos permitirá una mejor profilaxis y terapia para esta patología.

Mutaciones en los genes SLC3A1 (ubicado en el cromosoma 2, 2p16.3-21) y SLC7A9 (situa-

do en el cromosoma 19, 19q12-13), afectan el transporte, a nivel tubular renal y en algunos casos intestinal, de los aminoácidos dibásicos: arginina, lisina, ornitina, así como el de la cistina (dímero del aminoácido cisteína).

Las consecuencias gastrointestinales de la alteración en la absorción no se manifiestan clínicamente porque los niveles séricos de cistina son comparables con las personas normales. La adecuada absorción de cistina se mantiene por la capacidad del intestino delgado para absorber oligopéptidos que contienen cistina. El metabolismo de la metionina a cistina también ayuda a mantener normal la disponibilidad plasmática de cistina.

Clasificación de la cistinuria

La clasificación original de la cistinuria se basó en la expresión fenotípica, porque se desarrolló previamente a que se identificaran los defectos genéticos de este desorden. Surgieron así tres subtipos fenotípicos basados en la excreción de cistina y aminoácidos dibásicos en los padres de los pacientes, heterocigotas obligados para los genes disfuncionales. Se reconoce la Tipo I, forma autosómica recesiva completa (heterocigotas recesivos "completos"). Ambos padres son portadores silentes, y excretan cistina en el rango adulto normal: 0-100 μ moles de cistina/g de creatinina. Mientras que los padres (heterocigotas obligados) de los que tienen una cistinuria Tipo II y III tienen alta (> 900 μ moles/g creatinina) o moderada (100-900 μ moles/g creatinina) excreción de cistina. Algunos investigadores utilizan una nomenclatura que es Tipo I y no-Tipo I, ésta última incluye a los Tipos II y III. Los individuos con cistinuria no-tipo I (Tipo II o III) heredan alelos no-tipo I de ambos padres.

Los individuos heterocigotas no-tipo I tienen un grado variable de hiperexcreción de cistina y aminoácidos dibásicos, sin embargo no siempre forman cálculos de cistina. La cistinuria no-tipo I debe ser considerada como enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta para el rasgo de litiasis de cistina.⁸⁹



Con la identificación de los genes afectados en la cistinuria esta clasificación perdió utilidad y es así como surgió una nueva clasificación de cistinuria basada en el gen afectado por la mutación.⁹⁰ En esta clasificación se define cistinuria Tipo A (correspondería al Tipo I de la antigua clasificación) si la mutación se encuentra en ambos alelos de SLC3A1; Tipo B (incluye a los Tipos II y III) si la mutación se halla en ambos alelos de SLC7A9, y Tipo AB cuando se hereda una mutación del SLC3A1 de un progenitor y una mutación del SLC7A9 del otro.

Con esta clasificación el Consenso Internacional de Cistinuria reportó que la prevalencia de cistinuria tipo A es 38%, la de tipo B 47% y la de tipo AB 14%.⁹¹

Genética

El primer gen que se conoció afectado en la cistinuria, el SLC3A1, fue identificado por Calonge y col. en 1994.⁹² El SLC3A1 está ubicado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p16.3-21) y codifica al transportador de aminoácidos relacionado a $b^{0,+}$ (rBAT); la muta-

ción de este gen se manifiesta exclusivamente en el fenotipo tipo A. Hasta la fecha se han identificado 133 mutaciones específicas de SLC3A1.⁹³ La más frecuente es M467T, que codifica para el aminoácido treonina en lugar de metionina en la posición 467, y explica el 26% de los casos de cistinuria en el mundo. Otras mutaciones son Thr216Met (12% de los casos), p.Glu298_Asp539dup (5% de los casos) y Arg270X (4% de los casos).

En 1999 se identificó el segundo gen afectado, SLC7A9, ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q12-13).⁹⁴ Codifica al $b^{0,+}$ AT, cadena liviana del transportador de cistina. A la fecha se han identificado más de 95 mutaciones de este gen. Las más frecuentes son Gly105Arg (21% de los casos), Pro482Leu (13% de los casos), c.614dupA (7% de los casos), Arg333Trp (6% de los casos), y Val170Met (4% de los casos).

El rol de rBAT en la cistinuria tipo I se demostró en 1994,⁹³ mientras que el de $b^{0,+}$ AT en la cistinuria tipo no-I se confirmó en 1999.⁹⁵

La Tabla 4 resume la fisiopatogenia de la cistinuria.

Tabla 4. Fisiopatogenia de la cistinuria

-
- La cistinuria se caracteriza por la inadecuada reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos en el riñón que lleva a la hiperexcreción de estos aminoácidos en orina.
 - La cistinuria representa 1-2% de todos los casos de litiasis renal y 6-8% de los casos de litiasis en pediatría.
 - El sistema de transporte de aminoácidos $b^{0,+}$ es el principal efector de la reabsorción de cistina en el riñón.
 - Ese sistema de transporte comprende un heterodímero en el cual el transportador de aminoácidos, la proteína rBAT, está unido por un puente disulfuro a $b^{0,+}$ del transportador de aminoácidos ($b^{0,+}$ AT).
 - Las mutaciones en el gen que codifica rBAT o $b^{0,+}$ AT pueden causar cistinuria por alterar los mecanismos de transporte.
-

Clínica de la litiasis cistínica

La única manifestación clínica de la cistinuria es la litiasis renal de cistina. El cálculo de cistina se forma por la excesiva concentración de este aminoácido en orina y debido a su

gran insolubilidad, sobre todo a pH ácido. Debe tenerse en cuenta como posible causa de cálculos sobre todo en pacientes de edad pediátrica.

La cistinuria se caracteriza por ser altamente

recurrente; se pueden formar varios cálculos en 1 año y éstos –aunque son de tamaño y morfología variable– pueden adquirir gran tamaño como el de un coraliforme.

El debut de la sintomatología litiásica puede observarse en la primera década de la vida (25-30%), la adolescencia (25-30%) o en la adultez. Afecta por igual a ambos sexos.

Se ha demostrado que el 50% de los pacientes con cistinuria tipo A van a formar un cálculo en la primer década de la vida y un 25% los formarán en la adolescencia.⁹⁶ Aún no se han explicado las diferencias en la edad de inicio de la enfermedad.

Dello Strologo y col. observaron que la tasa de recurrencia es la misma en la cistinuria tipo A y B. Una menor incidencia de formación de cálculos se observó solamente en el tipo AB comparado con los tipos A y B.⁹⁰

La cistinuria tiene alta morbilidad debido a la edad temprana de comienzo, alta recurrencia y por el riesgo aumentado de daño renal crónico.⁹⁷

La presencia o ausencia de cristaluria y el volumen de los cristales de cistina correlacionan con la actividad de la litiasis y predicen el nivel de recurrencia.⁹⁸ Los cristales se reconocen fácilmente por su típica forma hexagonal y pueden ser observados en prácticamente todos los sedimentos urinarios (preferiblemente el primero de la mañana porque la orina tiende a ser más concentrada y ácida) de los pacientes afectados.

Los cálculos de cistina son de un color amarillo pálido con una textura cerosa. Son radiopacos, al menos parcialmente, debido a la densidad del puente disulfuro de la molécula, pero menos densos que los cálculos de oxalato de calcio.

La forma de presentación de la enfermedad es la clásica de la litiasis: hematuria micro o macroscópica, cólico renal (con o sin expulsión del cálculo) y dolor lumbar. Puede complicarse con infección urinaria, obstrucción de vías urinarias y eventualmente, fallo renal.

Biopsias de tejido renal obtenido de pacientes sometidos a intervenciones urológicas

para remover litos revelan que los tubos de Bellini están obstruidos con los cristales de cistina. El revestimiento ductal a menudo se afecta por las alteraciones inflamatorias y fibróticas del intersticio circundante. Con el tiempo, el ciclo de la inflamación y la fibrosis puede conducir a la disfunción del nefrón y la enfermedad renal crónica como lo demuestra el aumento de la concentración sérica de creatinina en el 6% de los pacientes con cistinuria.⁹⁷ Se observó que hasta un 17% de los pacientes con cistinuria presentan evidencia de una disminución de la tasa de filtración glomerular durante su seguimiento.⁹⁰

Comparados con litiásicos de oxalato de calcio, los pacientes cistinúricos tienen casi cinco veces más probabilidades de sufrir una nefrectomía.⁹⁹

Diagnóstico de la cistinuria

En el análisis de orina se pueden visualizar los típicos y patognomónicos cristales hexagonales de cistina.

La reacción de Brand (cianuro-nitroprusiato de sodio), es un test cualitativo que se utiliza comúnmente para diagnosticar la presencia de cistina en orina. El cianuro reduce la cistina a cisteína la cual en presencia de nitroprusiato sódico da un color magenta característico. Es positiva en pacientes con una excreción de cistinuria superior a 75 mg/l, con una sensibilidad de 72% y especificidad del 95%. Con una reacción de Brand positiva, se confirma el diagnóstico de cistinuria con una recolección de orina de 24 horas para dosaje de cistina. La excreción normal de cistina es 30 mg/día. Los homocigotas excretan usualmente más de 300 mg/día mientras que los heterocigotas excretan cantidades normales o poco elevadas.

Los cálculos puros de cistina son de color amarillo pálido brillante y muy duros, de morfología y tamaño variable (aunque generalmente redondeados y de gran tamaño). Su estructura microcristalina se puede caracterizar mediante microscopía diferencial de polarización, microscopía electrónica de barrido y



microanálisis por energía dispersiva de rayos X, siendo diagnósticas las formas prismáticas hexagonales.

Estudios por imágenes

Los cálculos de cistina se pueden visualizar en las radiografías simples del árbol urinario porque son radiopacos, si bien la misma es variable dependiendo de la densidad aportada por el puente disulfuro y habitualmente son menos densos que los cálculos cálcicos. La ecografía renal es un estudio por imagen adecuado para su diagnóstico pero menos sensible que la tomografía computada helicoidal sin contraste, que es el de elección sobre todo en aquellos pacientes que presentan cálculos múltiples, dado que permite una correcta visualización de ellos. La ecografía tiene el beneficio de menor costo y evita la exposición repetida a la radiación.

Clínica de la urolitiasis

El diagnóstico de litiasis es habitualmente clínico.

La presencia de cálculos no obstructivos no produce síntomas y signos aparte de la hematuria.

El pasaje de los litos por la vía urinaria produce el cuadro de cólico renal que se inicia habitualmente por una molestia leve a moderada que alcanza un dolor de extrema severidad al cabo de 30 a 60 minutos. Si el cálculo obstruye la unión urétero-pélvica, el dolor se localiza en el flanco; si obstruye la desembocadura ureteral en la vejiga produce disuria y poliaquiuria que frecuentemente se confunde con cuadros de infección urinaria.

La intensidad del cólico es independiente de la posición corporal y del movimiento y es descrita como una sensación quemante asociada con náuseas y vómitos.

Los cálculos menores de 5 mm tienen alta posibilidad de pasaje y eliminación espontánea, pero a medida que aumenta su tamaño las posibilidades de eliminación por la vía natural se reducen. Los mayores de 7 mm requieren intervenciones urológicas.¹⁰⁰

Los pacientes requieren control del dolor y medicamentos que puedan ayudar al paso del lito.

Se prefiere el tratamiento conservador para los litos ureterales menores de 5 mm. El tiempo necesario para la expulsión oscila entre 1 y 3 semanas, siendo razonable el seguimiento del descenso mediante radiografías directas renovesicales (en el caso de litos radio-opacos) a excepción de situaciones de urgencia que requieran tratamiento urológico como dolor intratable, infección urinaria u obstrucción.¹⁰¹

El cuadro clásico de dolor en fosa lumbar irradiado a flanco y genitales, asociado a náuseas y vómitos con hematuria macroscópica o microscópica tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 99% para la presencia de litiasis en el árbol urinario. La hematuria (macro o microscópica) se presenta en el 90% de los pacientes con litiasis renal (sintomáticos o no).

A estos pacientes se les deben realizar dos estudios complementarios:

- a) Análisis completo de orina
- b) Radiografía directa renovesical (DRV).

La primera nos informará el pH urinario y el sedimento. La presencia de cristales en el sedimento no es indicadora de enfermedad litiásica (a excepción de los de cistina), ya que pueden encontrarse hasta en el 50% de las orinas de la población normal, pero en el contexto de un cólico renal ayuda a aproximarse al tipo de cálculo presente (Figura 4) La radiografía DRV evidencia 75-90% de los cálculos radioopacos mayores de 2 mm.

La ecografía es un estudio muy sensible y específico para confirmar la presencia de litiasis mayores de 3 mm. Es el método diagnóstico indicado en pacientes embarazadas con cólico renal. También es útil para evaluar hidronefrosis y algunas anomalías anatómicas de la vía urinaria. Debido a su bajo costo y a su alta disponibilidad, es utilizado en la mayoría de las evaluaciones de los pacientes con cólico renal.

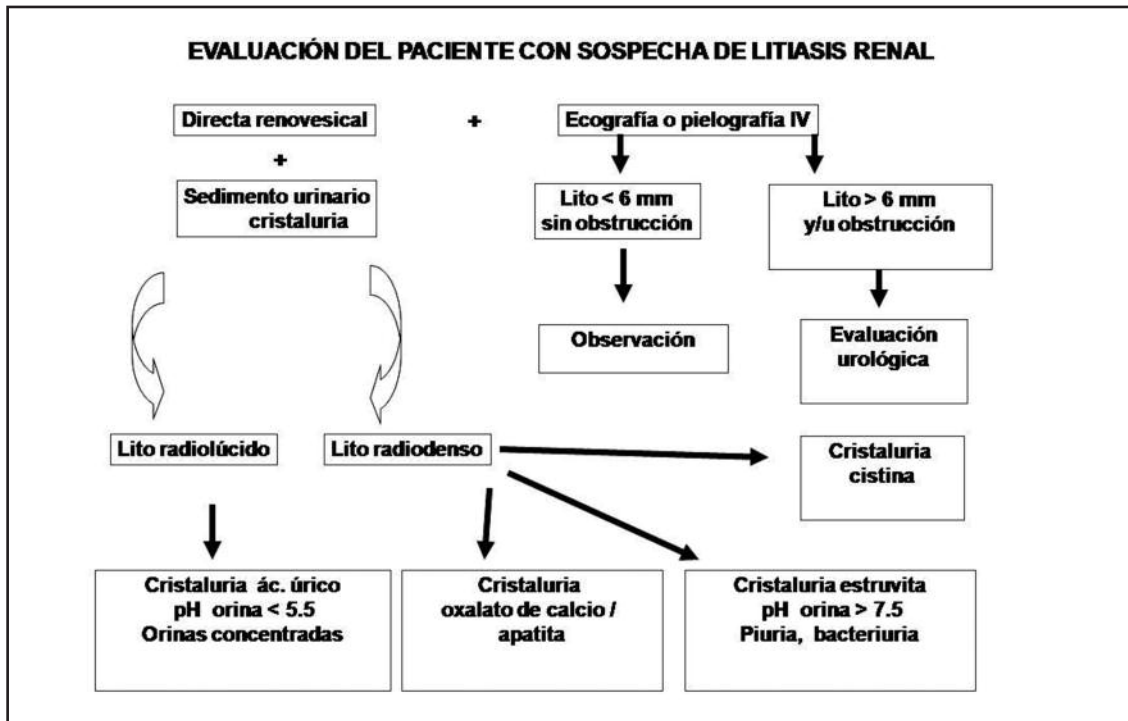


Figura 4. Algoritmo de manejo diagnóstico del cólico renal en base a cuadro clínico, radiografía DRV, ecografía y sedimento urinario.

La tomografía axial computarizada (TAC) es el mejor método para confirmar la presencia de litiasis en la vía urinaria en el paciente agudo. Presenta una sensibilidad y una especificidad cercanas al 100%. Por este motivo

es muy útil para el diagnóstico diferencial con otras patologías que simulan cólico renal (Tabla 5). Cabe remarcar que tanto los litos úricos como los cálcicos son radiodensos por este método.

Tabla 5. Cuadros clínicos que pueden presentarse simulando un cólico renal.

Carcinoma renal
Carcinoma urotelial
Trombosis de vena renal
Embarazo ectópico
Aneurisma de aorta
Obstrucción intestinal aguda
Pancreatitis aguda
Infarto de intestino mesentérico
Pielonefritis aguda
Necrosis papilar



La pielografía intravenosa (urograma excretor) es poco útil en el paciente con cuadro clínico agudo, pero tiene gran valor en el estudio posterior.

La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados para el diagnóstico de litiasis en el episodio de cólico renal.

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Cuadro clínico	84	99
Directa renovesical	60	70
Ecografía	87	94
TAC	97	100

Los métodos de diagnóstico por imágenes orientan sobre la composición de la litiasis. La presencia de un cálculo radiolúcido en la DRV es sugestivo de litiasis úrica o asociada a fármacos, mientras que un cálculo radio-opaco sugiere litiasis cálcica. La presencia del clásico cálculo en “astas de ciervo” es orientador hacia lito de estruvita.

Manejo en la urgencia

Los objetivos principales son:

1. Calmar el dolor y los síntomas asociados.
2. Descartar infección urinaria.
3. Promover la eliminación espontánea del cálculo.

1. Calmar el dolor y los síntomas asociados. Debe optarse por medicación por vía endovenosa dada la rapidez de acción, continuidad y graduabilidad. Las drogas utilizadas habitualmente en el tratamiento se describen en la Tabla 7.

Los anti-inflamatorios no esteroideos son generalmente la primera elección y preferidos a los opiáceos ya que éstos últimos pueden agravar el eventual cuadro de emésis asociado. También pueden utilizarse otros opiáceos en forma segura como el dextropropoxifeno, la codeína y la buprenorfina. Otra opción es la

combinación de dextropropoxifeno (50 mg) y dipirona (1,5 g), en forma endovenosa u oral cada 4 o 6 horas. La dipirona no es habitualmente recomendada –no es un fármaco aprobado por la FDA– por el riesgo elevado de producción de aplasia medular. Existen presentaciones farmacológicas que combinan dextropropoxifeno con diclofenac o ibuprofeno, pudiendo ser utilizadas con éxito y seguridad. El uso de desmopresina nasal no debe ser considerado como tratamiento de primera línea ya que la evidencia que avala dicho tratamiento es de un pequeño número de estudios no randomizados, con escaso número de pacientes.¹⁰³

Si el paciente presenta vómitos puede optarse por utilizar metoclopramida o domperidona, prefiriendo la administración endovenosa.

Las benzodiacepinas (en especial el diazepam) son habitualmente utilizadas en las unidades de urgencia para el tratamiento del cólico renal. Sin embargo, su uso debe ser restringido a cuadros que se acompañen de un importante nivel emotivo, teniendo en consideración que la sedación que producen puede enmascarar síntomas que pueden ser de utilidad para el diagnóstico diferencial.

Si bien es ampliamente difundido el uso de antiespasmódicos en el episodio de cólico renal, estudios aleatorizados y controlados no

Tabla 7. Drogas habitualmente utilizadas para el tratamiento del cólico renal.

Droga	Clase	Dosis en Adulto	Efectos Adversos	Contraindicaciones
Ketorolac	DAINE	Dosis de carga: 30-60 mg IV o IM. Mantenimiento 15 mg IV o IM c/6 hs o 10 mg c/4-6 hs VO (máx. 40 mg/día). No debe exceder los 5 días de tratamiento.	<i>Comunes:</i> dispepsia, náuseas, dolor abdominal diarrea, cefalea, vértigo, somnolencia, hipertransaminasemia, acúfenos, dolor e inflamación en el sitio de inyección. <i>Raros pero graves:</i> anafilaxis, sangrado gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, broncoespasmos, nefritis intersticial aguda, Stevens-Johnson, agranulocitosis.	<i>Absolutas:</i> hipersensibilidad, enfermedad ulceropéptica activa, ACV hemorrágico, lactancia materna, 3er. trimestre del embarazo. <i>Relativas:</i> edad avanzada, HTA, ICC, depleción de volumen, pólipos nasales.
Diclofenac	DAINE	50 mg c/8-12 hs VO	Trombocitopenia, más los descriptos en ketorolac (similar).	Similar a los descriptos en ketorolac.
Meperidina	Opiáceo	1 mg/kg IM c/ 3-4 hs	<i>Comunes:</i> vértigo, sedación, disforia, náuseas, vómitos, sequedad de mucosas, escotomas centellantes, retención urinaria, hipotensión, agitación, desorientación, constipación, flushing. <i>Raros pero serios:</i> depresión respiratoria, convulsiones, arritmia, shock, paro cardiorrespiratorio.	<i>Absolutas:</i> hipersensibilidad, uso de Inhibidores de la monoaminoxidasa dentro de los 14 días. <i>Relativas:</i> falla renal, falla respiratoria, epilepsia, falla hepática, hipotiroidismo, edad avanzada.
Sulfato de morfina	Opiáceo	0.1 mg/kg IM o IV c/4 hs	Espasmo biliar, íleo paralítico, megacolon tóxico, aumento de la presión intracraneal, miosis, bradicardia, más los descriptos en meperidina (similar).	<i>Absolutas:</i> hipersensibilidad, íleo paralítico. <i>Relativas:</i> EPOC, enfermedad biliar, alcoholismo.
Paracetamol con codeína	Opiáceo + DAINÉ	600 mg de paracetamol + 60 mg de codeína c /4-6 hs VO	<i>Comunes:</i> Escotomas centellantes, sedación, vértigo, constipación, náuseas, vómitos, hipotensión, erupción cutánea, espasmo biliar, retención urinaria, miosis. <i>Raros pero serios:</i> pancitopenia, trombocitopenia, daño hepático, depresión respiratoria, anemia hemolítica, neutropenia.	<i>Absolutas:</i> Hipersensibilidad. <i>Relativas:</i> Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Desmopresina	Hormonal	40 ug / dosis en spray nasal (si una única dosis es inefectiva luego de 30 minutos considerar DAINÉs u Opiáceos)	<i>Comunes:</i> cefalea, rinitis, náuseas, vértigo, epistaxis. <i>Raros pero serios:</i> hiponatremia, intoxicación hídrica, convulsiones, anafilaxis, trombosis.	<i>Absolutas:</i> hipersensibilidad, enfermedad de von Willebrand tipo II. <i>Relativas:</i> HTA, cardiopatía isquémica, hiponatremia, riesgo de trombosis, edad avanzada o muy joven.

Modificado de Teichman.¹⁰² Abreviaturas: ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, HTA: hipertensión arterial, DAINÉs: drogas analgésicas antiinflamatorias no esteroideas, COX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2, IAM: infarto agudo de miocardio, ACV: accidente cerebro vascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VO: vía oral, IV: intravenoso, IM: intramuscular. El cuadro original contenía al rofecoxib, que fue recientemente retirado del mercado debido al riesgo incrementado de cardiopatía isquémica.



avalan su utilización, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

El suministro de calor local (42°C) en abdomen y flanco es un tratamiento efectivo del dolor y las náuseas asociadas al cólico renal.¹⁰⁴

En un estudio reciente la adición de un bloqueante de los canales de calcio (nifedipina, 30 mg/día) para relajar el músculo ureteral, metilprednisona (16 mg/día durante 5 días) para reducir el edema local a través de su acción anti-inflamatoria, antibióticos para prevenir o tratar las infecciones urinarias, y paracetamol para el dolor redujo la necesidad de narcóticos, incrementó el pasaje de los litos, disminuyó los días necesarios para la expulsión, las visitas a las salas de emergencia y las intervenciones quirúrgicas, con efectos colaterales similares a los tratamientos convencionales.¹⁰⁵

También se utilizan los antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos para disminuir el tono y la frecuencia y forzar la peristalsis. Pueden ser utilizadas las siguientes drogas: tamsulosina 0.4 mg/día, terazosina 5 mg/día, o doxazosina 4 mg/día.¹⁰⁶

2. *Descartar infección urinaria* ya que el cuadro clínico de pielonefritis aguda es el principal diagnóstico diferencial del cólico renal. La presencia de litiasis es un factor predisponente de infección urinaria, y, las infecciones urinarias por *Proteus sp.* pueden generar litiasis de estruvita (litiasis infecciosa). La presencia de leucopocituria en el sedimento urinario no es diagnóstica de infección urinaria, pero es orientadora si el paciente presenta fiebre. Tampoco son diagnósticos la presencia de disuria, polaquiuria y tenesmo, ya que pueden ser causados por la hematuria, por la presencia de cristales (“arenillas”) o por un cálculo enclavado en la unión urétero-vesical. Debe realizarse urocultivo en todo aquel paciente en que se sospeche infección urinaria. Ante su sospecha debe tratarse inicialmente en forma parenteral y empírica, para luego continuar de acuerdo al antibiograma, rotando a vía oral

ante la evolución favorable. La duración del tratamiento no debe ser menor a 14 días.

3. *Promover la eliminación espontánea del cálculo.* Esto se puede lograr provocando un aumento del volumen diurético con hiperhidratación. No se recomienda la hiperhidratación hasta que el dolor esté adecuadamente controlado. Cuando la piedra presenta un diámetro menor de 6 mm la posibilidad de eliminación espontánea es superior al 90%. El tiempo de eliminación varía de 8 a 22 días. En las litiasis iguales o mayores a 6 mm la posibilidad de eliminación espontánea disminuye con el aumento del diámetro; cuando éste supera los 10 mm es poco probable su eliminación. Dos tercios de las eliminaciones espontáneas suceden dentro de las 4 semanas de producido el cólico. Si no se produjo eliminación espontánea en 2 meses, es poco probable que luego se produzca. Se recomienda realizar controles con métodos de imagen (DRV en radio-opacos o TAC en radiolúcidos y/o ecografía en ambos) para constatar el movimiento del cálculo en la vía urinaria cada 2-3 semanas. Si no hay movimiento en un período de 1 mes la posibilidad de eliminación es prácticamente nula.

En los pacientes con diagnóstico de litiasis úrica se recomienda realizar en el período agudo alcalinización de la orina con citrato de potasio, ya que esta maniobra terapéutica contribuye a disminuir el tamaño del lito favoreciendo su eliminación.

Criterios de internación

Se recomienda internar a los pacientes con:

- Dolor incontrolable o con más de 3 días de evolución.
- Vómitos incoercibles.
- Sospecha de infección del árbol urinario.
- Deterioro de la función renal y/o monorrenos.

Indicaciones al alta

El paciente debe aumentar la ingesta de agua

y filtrar la orina a fin de recuperar el lito para su posterior estudio físico-químico.

Luego del episodio agudo, debe realizar una evaluación clínico-metabólica en forma ambulatoria. Siempre debe explicarse la alta posibilidad de recidivas.

Evaluación del paciente con cálculos renales

Debido a la alta tasa de recurrencias (más de la mitad de los pacientes tienen una recidiva dentro de los 10 años que siguen al primer episodio calculoso) es recomendable hacer una evaluación metabólica de cualquier paciente que ha tenido un cólico renal, sobre todo si presenta varios FR.¹⁰⁷

La prevalencia de trastornos metabólicos en formadores de cálculos es alta: en nuestro país oscila entre 70 y 92%.^{16,17,108,109} La frecuencia de anomalías es semejante en pacientes con un primer episodio y en pacientes con recurrencias.¹¹⁰ El rendimiento del estudio es alto: al evaluar 1.270 pacientes ambulatorios, el grupo de Pak pudo definir las alteraciones metabólicas en 94% de los casos; 41% tenían una sola anomalía, mientras que 59% tenían más de un trastorno.^{111a}

Si bien existen diferentes protocolos de estudio, desde hace un tiempo se ha consensuado estudiar al paciente litiasico con su dieta habitual y de ser posible con recolección de dos muestras de orina de 24 horas, dado que esto permite promediar ambos valores y de disminuir así la posibilidad de error por variabilidad.^{111b}

El procedimiento es relativamente sencillo y expeditivo: se requiere una extracción de sangre en ayunas para medición de calcemia, fosfatemia, creatininemia, ionograma sérico y uricemia; en algunos pacientes que presentan hipercalcemia se mide también el nivel sérico de hormona paratiroidea (PTH). Además, se estudia la composición urinaria en orina de 24 horas midiendo volumen, creatinina, calcio, fósforo, ionograma, ácido úrico, oxalato, citrato y magnesio; en orina fresca matinal se

determina el pH. Básicamente con estos datos se establece si hay exceso de promotores de la cristalización (calcio, oxalato, sodio, úrico), o déficit de inhibidores (citrato, magnesio). De estas mediciones se puede derivar algún otro parámetro útil, como la reabsorción tubular de fósforo y la tasa de depuración de creatinina. Hay nomogramas que permiten calcular la concentración del ácido úrico no disociado a partir de la uricosuria (expresada en mg/l) y el pH urinario.

En pacientes que eliminan piedras de fosfato cálcico, conviene tener en cuenta la posibilidad de la existencia de una forma leve de acidosis tubular renal; en un estudio sistemático se halló este trastorno en 35% de tales pacientes.¹¹² Éstos suelen tener pH urinario consistentemente por encima de 6.2; en caso de sospecha debería procederse a una prueba de acidificación urinaria con cloruro de amonio o con furosemida.

Si el laboratorio posee un programa de computación *ad hoc*, los datos mencionados y algunas determinaciones auxiliares (sulfaturia, amoniuria, etc.) se cargan en una computadora, y se puede calcular la energía libre para cristalización de algunas especies salinas que comúnmente forman los cálculos renales (oxalato de calcio, fosfato de calcio o brushita, ácido úrico, urato de sodio, estruvita, hidroxapatita), y la sobresaturación relativa de la orina. Estos programas de computación iterativa suelen ser variantes del desarrollado por Werness y col. en la década de los 80.¹¹³ Los valores de referencia de promotores e inhibidores de la cristalización se dan en la Tabla 8. Estos valores sirven sólo como orientación, y cada laboratorio debería tener sus rangos de referencia derivados del estudio de la población normal local.

En pacientes obesos o muy delgados, se suele tomar como tope de calciuria normal la cifra de 4 mg/kg.día (este criterio se sigue también en niños). Sin embargo, hay autores que discrepan, argumentando que la saturación urinaria para oxalato de calcio depende de las concentraciones urinarias del anión y el



Tabla 8. Valores de referencia de componentes urinarios, en orina de 24 horas.^{16,17,111b}

- Calciuria: hasta 300 mg (varones); hasta 250 mg (mujeres)
- Oxalaturia: hasta 44 mg
- Ácido úrico total: hasta 750 mg (mujeres); hasta 800 mg (varones)
- bien: hasta 600 mg/24 horas (ambos sexos)
- Ácido úrico no disociado: hasta 100 mg/l
- Magnesuria: más de 70 mg/24 hs
- Citraturia: más de 320 mg/25 hs (ambos sexos)
- bien: más de 400 mg/g creatinina (varones); más de 300 mg/g creatinina (mujeres)
- Creatininuria: 17,2±2,8 mg/kg (mujeres), 22,1±4,7 mg/kg peso (varones)
- Reabsorción tubular de fósforo: más de 82%
- pH urinario persistentemente ácido: < 5,5 (en orina matinal)

catión, y que ello es independiente de la masa corporal de paciente.

La hipercalciuria es frecuente entre formadores de piedras urinarias: en series más antiguas, la prevalencia del trastorno era de 40-50%; en series más recientes de países occidentales trepa al 80% (la frecuencia de hipercalciuria en la población general es mucho menor: < 10%).

La frecuencia reportada de hiperoxaluria varía mucho en las diferentes series; en la Argentina la prevalencia oscila entre 1 y 24%.^{16,17}

La prevalencia de hipocitraturia varía según las diferentes series, probablemente debido a factores genéticos y medioambientales. En nuestro país se ha observado una prevalencia del 23%, presentándose en el 4,4% como única alteración y en el 18,6% asociada a otras alteraciones.¹⁷ En los EUA su prevalencia es del 31% (como única alteración en 4% y asociada a otras alteraciones bioquímicas en 27%).¹¹¹ En un estudio multicéntrico de Brasil la hipocitraturia tuvo una prevalencia del 62%, y fue la causa más frecuente de litiasis renal, superior a la hipercalciuria.¹¹⁴

La hipocitraturia se puede presentar como

única alteración o asociada a otras anomalías bioquímicas; las más frecuentes son hipercalciuria, hipomagnesuria y pH urinario persistentemente ácido.

Dentro de la población pediátrica con litiasis renal, la hipocitraturia es una de las alteraciones más prevalentes junto con hipercalciuria e hiperoxaluria.^{115,116}

La frecuencia y el tipo de alteraciones metabólicas son semejantes en pacientes que forman litos de fosfato cálcico y en aquellos con litiasis oxalocálcica.¹¹²

Prevención de las recurrencias

Dieta

Ciertos hábitos nutricionales como baja ingesta de calcio, alta ingesta de oxalato, proteína animal y sodio, y baja ingesta de fluidos, como ya se mencionó, suelen preceder el primer episodio litiásico y favorecen las recurrencias.²⁴

Se acepta que, en sujetos normales, la calciuria aumenta en 40 mg por cada 2,3 g de sodio ingerido, y en 1 mg por cada gramo de proteína dietaria.¹¹⁷ Los pacientes hipercalciúricos presentan incrementos considerablemente mayores.¹¹⁸

Una de los primeros consejos que los médicos solían dar a los pacientes con piedras cálcicas era el de restringir la ingesta de leche y derivados. Sin embargo, como ya se explicó, ello resulta contraproducente: la escasa concentración de calcio en la luz intestinal no permite la formación de oxalato de calcio (inabsorbible) y deja oxalato libre para su absorción y ulterior eliminación urinaria. Los datos epidemiológicos son claros: las dietas bajas en Ca favorecen las recidivas litiásicas.⁴¹ El consejo práctico a dar es que se consuman 1-2 porciones de lácteos diariamente, evitando los quesos muy salados.

La restricción de sal es esencial, ya que la natriuria elevada favorece la hipercalciuria, y la alta concentración de sodio urinario contribuye a la sobresaturación urinaria y a la precipi-

tación de cristales. Su consumo no debe exceder los 3 g diarios.¹¹⁹

El consumo diario de proteínas (sobre todo de origen animal) no debería exceder 0,8-1,0 g/kg de peso teórico ideal.

Debe acotarse la ingesta de alimentos ricos en oxalato: chocolate, maní, espinaca, remolacha, ruibarbo.

El consumo de dosis altas de vitamina C (>2 g/día) puede asociarse con mayor riesgo litiasico.^{24,120} Uno de estos autores ha visto un paciente que formaba cálculos luego de períodos de mucho consumo de kiwi, fruta con alto contenido de ácido ascórbico.¹²¹

Un estudio italiano comparó el impacto sobre la saturación urinaria y sobre la tasa de recidivas de una dieta restringida en calcio (400 mg/día) con otra normocálcica (1.200 mg), pero restringida en proteínas (56 g/día) y en sal (2,9 g/día), ambas con un consumo de 2-3 litros diarios de agua, según la estación. Ambas dietas disminuyeron la saturación urinaria para oxalato de calcio, pero más lo hizo la dieta normocálcica, ya que la restringida en calcio hizo aumentar la oxaluria. Y la tasa de recidivas al cabo de 5 años de seguimiento fue significativamente menor en el grupo con dieta normocálcica.¹²² En un metaanálisis recientemente publicado, este trabajo es el único considerado suficientemente significativo entre otros que exponen resultados de intervenciones dietarias en pacientes litiasicos.¹²³

El mismo grupo italiano, en otro reciente estudio a corto plazo y en medio centenar de pacientes con hiperoxaluria leve, comprobó que la misma dieta disminuyó significativamente la excreción urinaria de oxalato (de 50 a 35 mg/día, en promedio).¹²⁴ Algunos trabajos recientes sugieren que los alimentos probióticos serían útiles para reducir la oxaluria.¹²⁶

La “terapia hídrica”, es decir, la ingesta de suficiente líquido como para asegurar una diuresis de 2-3 litros diarios es una recomendación clásica, y aparentemente bien fundada.^{123,125} Conviene que el fluido ingerido sea

agua, y preferentemente agua de red, con bajo contenido salino. Las aguas minerales ricas en sodio deberían evitarse. Los consumidores de gaseosas en abundancia tienen menos recurrencias cuando disminuyen su consumo.¹²³ Si bien lo ideal es que sea el líquido ingerido sea agua, aquellos pacientes que no la toleran pueden hidratarse con cualquier otra bebida; lo importante es mantener una diuresis abundante para reducir la sobresaturación de las sales que favorecen la formación de cálculos.

Algunos centros promueven el consumo de bebidas conteniendo citrato de potasio, que mejorarían la composición química de la orina más que las que contienen ácido cítrico o citrato de sodio.¹²⁶ En los deportistas, el consumo de una bebida “hidratante” (Gatorade®) para reposición del fluido corporal perdido por diaforesis no parece ofrecer ventajas –desde el punto de vista de la saturación urinaria– sobre el agua.¹²⁷

En pacientes con hipocitraturia, el consumo de frutas y vegetales aumenta significativamente la excreción de citrato.^{128,129}

Además, la ingesta de moderada cantidad de jugos de fruta ricos en citrato podría contribuir a normalizar la composición urinaria. Por resonancia magnética nuclear se ha comprobado que el jugo de cítricos –especialmente el de pomelo– y el de ananá tienen abundante citrato (7-13 mg/l).¹³⁰

Los jugos cítricos (naranja, limón, lima) aumentan la excreción de citrato. La comparación de jugo de naranja (1,2 l/d) con 60 mEq/d de citrato de potasio mostró que la excreción de citrato fue similar; sin embargo, el jugo de naranja no disminuyó la saturación urinaria de oxalato de calcio, lo que sí se logró con citrato de potasio. La explicación probablemente es que el jugo de naranja tiene vitamina C que se metaboliza a oxalato.¹³¹ A su vez la terapia con limonada (2 l/d) comparada con 40 mEq/d de citrato de potasio mostró un incremento significativo en la excreción de citrato en ambos grupos, pero los pacientes que recibieron citrato de potasio tuvieron un



aumento significativo en la excreción de citrato en relación a los que tomaron limonada; el pH urinario no se modificó con la limonada.¹³² En otros estudios no se observó un resultado positivo con la limonada.^{133a}

La fibra dietética puede contribuir a disminuir la calciuria en sujetos con hipercalciuria absorbiva. Se han usado con fines terapéuticos los salvados de arroz, de maíz y de avena. Debe evitarse el salvado de trigo, rico en fitatos que se metabolizan a oxalato.²⁴

La dieta en el paciente litiásico debe estar dirigida a evitar excesos en la ingesta de aquellos nutrientes relacionados a la alteración metabólica hallada; a su vez, debe considerar las preferencias alimentarias del paciente para asegurar su cumplimiento. Creo que es importante dejar el concepto que no hay que restringir todos los alimentos en los litiásicos sino los que están relacionados a la alteración o alteraciones que presenta.^{133b}

Tratamiento médico de la urolitiasis

El tratamiento de la urolitiasis, con cambios en el estilo de vida y la dieta, y la intervención farmacológica cuando es preciso, puede disminuir significativamente la tasa de recidivas de los cálculos renales, que es naturalmente alta.^{133c}

Tratamiento farmacológico de la hipercalciuria

La hipercalciuria idiopática es una de las anomalías metabólicas hereditarias más frecuentes. Se han informado índices de prevalencia en población sana entre el 2,9% y 6,5%.¹⁵

El 80% de los litos contienen calcio. El 40-60% de los formadores de piedras de calcio presentan hipercalciuria.¹⁸ La hipercalciuria contribuye a la formación de piedras tanto en niños como adultos.¹⁴

El tratamiento farmacológico se encuentra indicado: a) cuando las medidas conservadoras, incluyendo las modificaciones dietarias, han demostrado ineffectividad en controlar la formación de piedras; b) cuando el paciente ha formado por lo menos una piedra durante

los 3 años precedentes; y c) cuando existe una hipercalciuria.

Para un formador de lito único u ocasional el tratamiento farmacológico está reservado al hallazgo de un severo trastorno metabólico.¹³⁴

Se han descrito numerosos tratamientos farmacológicos que pueden disminuir los niveles de calciuria o el índice de cristalización urinaria, no obstante permanece en un área de controversias su real papel en el control de la enfermedad y en la prevención de sus manifestaciones clínicas. Además, debe recordarse que estos tratamientos reducen la calciuria pero no corrigen los trastornos subyacentes de la hipercalciuria.

Los diuréticos tiazídicos idealmente están indicados en la hipercalciuria renal, pero pueden ser utilizados para las formas absorbivas. Las tiazidas producen la corrección de la pérdida renal de calcio aumentando la reabsorción de calcio en el túbulo distal (por la inhibición del cotransporte sodio/cloro) y depletando el volumen extracelular, estimulando la reabsorción de calcio en el túbulo proximal. El mecanismo exacto de la inhibición del cotransporte es desconocido.

Los diuréticos hipocalciuriantes han tenido un buen resultado en la prevención de la litiasis cálcica recurrente en pacientes hipercalciúricos.¹³⁵ Los agentes que han mostrado eficacia incluyen la clortalidona, la hidroclorotiazida y la indapamida.¹³⁶

La ventaja principal de las tiazidas es la producción de un balance cálcico positivo, que se encuentra asociado a un incremento de la densidad ósea mineral y reducción de los índices de fractura;¹³⁷ además, por sus efectos hipotensores se encuentran asociados a mejoría de morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹³⁸

Sus desventajas incluyen hipokalemia, hiperglicemia, hiperlipemia e hiperuricemia.¹³⁹ Estos efectos indeseables, en los pacientes con hipertensión y riesgo cardiovascular significativo, no disminuyen su valor, pero en poblaciones de litiásicos jóvenes y normotensos, los efectos metabólicos no deseados

pueden producir un menor beneficio cuando se efectúa un análisis de riesgo.¹⁴⁰

Los pacientes pueden recibir hidroclorotiazida 25-50 mg/día, clortalidona 25-50 mg/día, o indapamida 2,5-5 mg/día. Debido a que las tres drogas son efectivas, la indicación está determinada por la elección individual de cada médico.

La hidroclorotiazida tiene una vida media de 9 horas, por lo cual debería ser administrada cada 12 horas; la clortalidona posee una vida media de 24 horas, por lo cual puede administrarse en una sola dosis diaria.

Ambas drogas producen pérdida renal de potasio y pueden conducir a hipocitraturia.¹⁴¹

En el mercado nacional la hidroclorotiazida se encuentra asociada a amilorida, otro diurético ahorrador de potasio, que también tiene efecto hipocalciurante *per se*. La combinación de amilorida con tiazidas puede minimizar la hipokalemia, pero no aumenta la citraturia.¹⁴²

La combinación de estos diuréticos con triamtireno (ahorrador de potasio) no debe indicarse, debido a que esta última droga puede precipitar en la orina y producir litiasis.

La indapamida, que posee una estructura química totalmente diferente, también causa pérdida renal de potasio e hipopotasemia. Debido a su vida media prolongada puede administrarse en una única dosis diaria; además, hay una forma farmacéutica de liberación prolongada. Los efectos hiperglucemiante e hiperuricemiante de este diurético son menores que los de los otros fármacos mencionados.

Para prevenir la hipokalemia y por consecuencia la hipocitraturia, los pacientes pueden recibir citrato de potasio (30 mEq/día); esta sal es preferible al cloruro de potasio.¹⁴¹

Con todos estos agentes hipocalciurantes, los pacientes deben mantener una dieta hiposódica, no restringida en calcio, pobre en oxalato y moderadamente hipoproteica.¹²²

Tratamiento de la hipocitraturia

El aporte de sales de citrato es beneficioso porque aumenta el citrato urinario por la carga

alcalina que provoca. El citrato es un anión orgánico y su metabolismo por el hígado consume protones y genera bicarbonato, si bien un 20% del citrato ingerido se elimina como tal por riñón. Se prefiere la sal de potasio para evitar el aporte de sodio, el cual tiene un efecto favorecedor de la litogénesis; otra ventaja del citrato de potasio es que puede corregir o prevenir la hipokalemia. Al aumentar el pH urinario, se utiliza en el tratamiento de los pacientes que forman cálculos por la presencia de un pH urinario persistentemente ácido (litiasis úrica o cistínica).

El citrato de potasio fue aprobado por la FDA en Estados Unidos en 1985 para el tratamiento para una amplia variedad de desórdenes que causan formación de cálculos. En la Argentina el citrato de potasio está disponible desde 1992.

El objetivo buscado cuando se indica citrato de potasio es, en el caso de hipocitraturia, conseguir excreciones de citrato superior a 350 mg/24 h. En los pacientes con presencia de pH urinario persistentemente ácido es mantener un pH urinario entre 6 y 6,2.

El tratamiento mostró ser efectivo en pacientes litiásicos con hipocitraturia idiopática o secundaria a diarrea crónica, acidosis tubular renal, hipokalemia; ésta se observa con frecuencia por el uso de diuréticos tiazídicos en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia. La dosis recomendada es 30-100 mEq/día dependiendo del nivel de citraturia a corregir. Las dosis superiores a 30 mEq/día deben ser repartidas en 2-3 tomas diarias.

El tratamiento con citrato de potasio logra un aumento en la excreción de citrato de 200 a 250 mg/día (97-115% de aumento) restaurando sus niveles a la normalidad.^{143,144} Se observa también un incremento en el pH urinario y en los niveles de potasio sérico y urinario. En estudios prospectivos, randomizados y con placebo se obtuvo una disminución en la recurrencia del 92% en el grupo tratado y el porcentaje de remisión fue del 72-87% a los tres años comparado con 20-36% en el grupo que recibió placebo.^{143,145,146}



Dos estudios prospectivos randomizados valoraron el efecto beneficioso de la terapia con citrato sobre los fragmentos residuales luego del tratamiento con litotricia por ondas de choque. En ambos se encontró que el grupo no tratado presentó significativamente un mayor porcentaje de pacientes con aumento en el tamaño de los residuos de cálculos a 1 año del tratamiento con litotricia (menos del 5% de los que recibieron la terapia con citrato presentaron crecimiento de los residuos vs. 62.5% de los que no la recibieron) valorados con radiografías y ecografías. Por otro lado también ambos estudios observaron que significativamente más pacientes en el grupo tratado se mantuvo libre de nuevos cálculos durante 1 año de seguimiento (44-86% en los tratados vs. 12-40% en los controles).^{147,148}

Efectos adversos del citrato de potasio

Los efectos adversos del citrato de potasio están relacionados principalmente al aparato gastrointestinal. En estudios randomizados controlados, el 33% de los pacientes que recibieron citrato presentaron efectos adversos comparados con 17% del grupo que recibió placebo. Predominan la distensión abdominal, diarrea, náuseas y dolor abdominal. El citrato de potasio está disponible en 3 formulaciones: tabletas, solución y polvo (cristales para disolución); en nuestro país la única forma de presentación es en polvo y un número de pacientes se quejan de que el gusto no es agradable.¹⁴⁴

Al administrar citrato de potasio el pH urinario puede aumentar; si el mismo es superior a 7 hay riesgo para la cristalización del fosfato de calcio y en esta situación es conveniente disminuir la dosis.

Indicaciones del citrato de potasio:

- Hipocitraturia idiopática
- Hipocitraturia secundaria:
 - Acidosis tubular distal
 - Síndromes diarreicos crónicos con litiasis

- Litiasis úrica.
- Cistinuria.
- Asociado a tiazidas o alopurinol, cuando estas drogas no logran controlar la alteración.

Contraindicaciones del citrato de potasio:

- Disminución de la función renal; el citrato de potasio no debe indicarse con creatinina plasmática superior a 2.5 mg/dl, principalmente debido a la posibilidad de hiperpotasemia.
- Úlcera gastroduodenal, por la irritación que puede provocar el citrato en la mucosa gástrica.
- Hiperpotasemia.
- Infección urinaria: el citrato es degradado por enzimas bacterianas y no se logrará el objetivo terapéutico, además el citrato puede servir como sustrato para el desarrollo bacteriano.
- Drogas ahorradoras de K como amilorida, IECA.

La Figura 5 resume los mecanismos de acción del citrato de potasio.

Tratamiento de la litiasis úrica

La prevención de la recurrencia de los cálculos de ácido úrico requiere alcalinización de la orina.

Se prefieren las sales de potasio en dosis de 30 mEq dos veces por día y el incremento de la ingesta de líquidos para ayudar a la solubilización del ácido úrico. El pH urinario debe ser elevado a 6,0-6,5, con lo que se obtiene un marcado descenso de la sobresaturación urinaria respecto al ácido úrico. Particularmente en los diabéticos, los niveles de potasio sérico deben ser monitoreados para prevenir la hiperkalemia.

Si la excreción de ácido úrico está elevada, debe indicarse restricción proteica, ya que la causa más frecuente la constituye la glotonería purínica. Los pacientes deben recibir consejos para disminuir la ingesta de comidas ricas en purinas como las carnes rojas, pes-

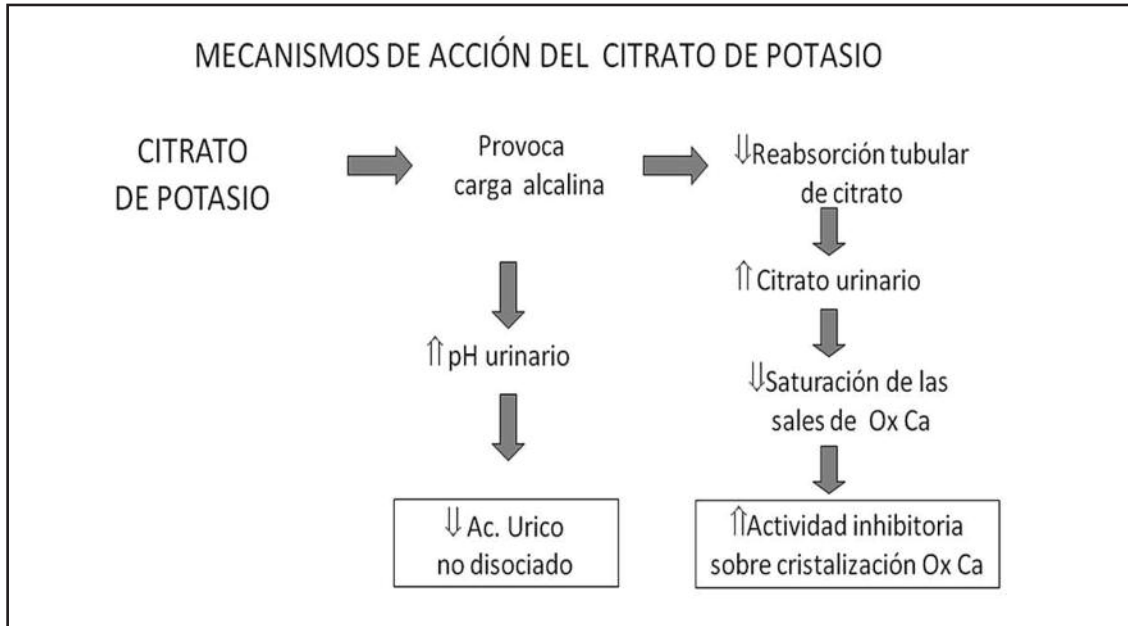


Figura 5. Mecanismo de acción del citrato de potasio.

cados, vísceras, cerveza y legumbres. Estas comidas incrementan la carga de ácido úrico; además la digestión de las proteínas animales produce una acidosis metabólica transitoria que disminuye el pH urinario.¹²⁹

Un reciente ensayo clínico demostró que el pH urinario aumenta y la concentración de ácido úrico disminuye con una dieta balanceada de vegetales, y cantidades moderadas de proteínas animales y purinas, comparada con sujetos que consumen una dieta occidental.¹⁴⁹

El grado de adhesión a las modificaciones dietéticas debe ser controlado mediante mediciones de la urea urinaria y del índice sulfato/creatinina urinaria.¹⁵⁰

A los pacientes que no responden a los cambios dietéticos o a los que requieren una inmediata reducción de la carga de ácido úrico (ej. condiciones hiperuricémicas sintomáticas como gota, urolitiasis cálcica hiperuricosúrica y nefropatía por uratos) debe suministrárseles alopurinol, un inhibidor competitivo de la xantina-oxidasa. Esta enzima cataliza la conversión de hipoxantina en xantina y

xantina en urato. La dosis habitual para adultos es de 100 a 300 mg/día. En los pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis en base a la tasa de filtración de creatinina.^{151a} Las reacciones adversas incluyen molestias gastrointestinales, precipitación de ataques de gota, síndrome de Stevens-Johnson y una potencial y fatal hipersensibilidad al alopurinol caracterizada por fiebre, erupción cutánea, hepatitis, eosinofilia e insuficiencia renal aguda. También se puede usar el febuxostat, otro inhibidor no purínico de la xantino-oxidasa, a la dosis de 40-120 mg/día.^{151b}

Tratamiento de la cistinuria

Si bien en los últimos años hubo importantes avances en el conocimiento en cuanto a las causas genéticas y la fisiopatología, no se han desarrollado métodos para revertir el defecto en el transporte de aminoácidos que provoca la enfermedad, y por lo tanto ha habido pocos avances en el tratamiento de la cistinuria.

La prevención de la litiasis por cistina consiste en mantener en estado soluble la cantidad



de cistina excretada y en la medida que sea posible reducir la cantidad absoluta de cistina excretada en la orina.

La solubilidad de la cistina es 250 mg/l, por lo tanto es importante aumentar la ingesta de líquido para disminuir la concentración de cistina urinaria por debajo de ese límite; esto se logra con al menos 3 litros de diuresis diaria, requiriendo para ello una ingesta oral de por lo menos 4-5 l/día. La concentración de cistina mayor a 250 mg/l aumenta el riesgo de formación de cálculos dado que se alcanza el punto de saturación de la orina. Es importante que el alto volumen urinario se mantenga durante las 24 horas, esto implica consumir líquido a la hora de acostarse para disminuir la agregación nocturna de cristales.

El pH urinario también afecta la solubilidad de la cistina, que aumenta a medida que aumenta el pH. Pero recién a partir de pH de 7 o mayor el efecto sobre la solubilidad se pone de manifiesto. La solubilidad de la cistina (250 mg/l) aumenta a 500 mg/l o más con un pH de 7,5 o mayor.¹⁵² Por lo tanto el otro punto importante en el manejo de estos pacientes es *aumentar la solubilidad de la cistina* alcalinizando la orina mediante la suplementación oral con una base, como son las sales de citrato o bicarbonato.

El citrato es un anión orgánico y su metabolismo por el hígado consume protones y genera bicarbonato provocando alcalinización de la orina. Las sales de potasio, como citrato o bicarbonato de potasio, son preferidas a las de sodio porque la restricción de sodio reduce la cantidad de cistina en la orina.¹⁵³ Si bien el mecanismo de transporte por el cual esto ocurre no es bien conocido, la mayor ingesta de sodio se correlaciona con una mayor excreción de cistina, por este motivo se aconseja restringir el sodio en estos pacientes.¹⁵⁴ La alcalinización de la orina con la administración oral de citrato de potasio es la forma más útil de alcanzar el aumento en el pH urinario y no se observa incremento en la excreción de cistina como ocurre con la administración de citrato de sodio.¹⁵⁵

Se debe tener en cuenta que la orina altamente alcalina favorece la precipitación de fosfato de calcio.

Una reducción en el consumo de cistina y metionina (aminoácido precursor de la cistina) a través de limitar la ingesta de proteínas de origen animal se ha recomendado en un intento de disminuir la carga filtrada y excretada de cistina por el nefrón. Una mayor excreción de urea, indicador de la ingesta proteica, correlaciona con la excreción de cistina.¹⁵⁶ Sin embargo, aun si se eliminara la totalidad de la ingesta de aminoácidos, continuará la producción endógena de cistina y siempre va a haber un nivel basal de cistina que filtra por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por otro lado la reducción de proteínas de origen animal también sirve para disminuir la excreción de protones aumentando el pH urinario y reduciendo el requerimiento de ingesta de álcali. A su vez esta reducción en las proteínas se acompaña de un aumento en la ingesta de frutas y vegetales que tienen un alto potencial en bases bajo la forma de aniones orgánicos, y esto también favorece la alcalinización de la orina por reducir la excreción de protones y aumentar la bicarbonaturia. Sin embargo, a pesar de los potenciales beneficios expuestos, la eficacia de la restricción proteica para prevenir la recurrencia de la litiasis no se ha podido demostrar en estudios controlados y aleatorizados.

Tioles

Cuando el paciente es resistente al tratamiento antes mencionado (hidratación, alcalinización de la orina, restricción en la ingesta de sodio y evitación de excesos en la ingesta proteica) se pueden utilizar los compuestos que contengan un grupo tiol. Los más utilizados son la D-penicilamina y la -mercaptopropionilglicina (α -MPG) también conocida como tiopronina. Actúan rompiendo, por reducción, el enlace disulfuro de la cistina y formando así dos moléculas de cisteína, compuesto mucho más soluble. El grupo tiol de la droga se une a la cisteína y forma un producto soluble cis-

teína-droga. La D-penicilamina crea complejos que son 50 veces más solubles que la cistina.

El efecto de estas drogas es dosis-dependiente. Ambas presentan considerables y severos efectos secundarios que limitan su uso. Se han reportado náuseas, vómitos, fiebre, lesiones dermatológicas (erupción cutánea, pénfigo), hematológicas (agranulocitosis, trombocitopenia), renales (proteinuria secundaria a glomerulopatía membranosa), reumatológicas (artralgias, polimiositis, síndromes tipo lupus eritematoso). La D-penicilamina presenta efectos adversos más severos, razón por la cual la α -MPG es más utilizada. Durante el tratamiento con estas drogas se deben monitorear las enzimas hepáticas, recuento de glóbulos blancos y plaquetas y proteinuria. La suspensión de la medicación por reacciones adversas llega al 70% con penicilamina y al 30% con α -MPG.¹⁵⁷ La dosis de D-penicilamina se basa en la cantidad requerida para reducir la concentración urinaria de cistina por debajo de su límite de solubilidad (<250 mg/l). Se comienza con dosis de 250 mg y se puede aumentar hasta 1.000-1.250 mg/día en dosis divididas en 4 tomas dadas antes de las comidas. Se espe-

ra que una dosis de 250 mg reduzca la excreción de cistina en 75-100 mg/día. La dosis inicial recomendada de α -MPG es de 400 mg/día también en cuatro tomas, y un incremento gradual hasta alcanzar la dosis de 800-1.200 mg/día.¹⁵⁸ Se deben monitorear las enzimas hepáticas, el recuento de blancos y la excreción urinaria de proteínas durante el tiempo que el paciente reciba tratamiento con D-penicilamina o α -MPG.

El tratamiento con estos compuestos disminuye significativamente la recurrencia de la litiasis renal por cistina en 32-65% cuando se compara con el manejo conservador. Sin embargo hasta ahora no hay estudios aleatorizados y controlados que hayan comparado estos tratamientos *versus* placebo.¹⁵⁹

El captopril (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) contiene también un grupo tiol y forma complejos 200 veces más solubles que la cistina *in vitro*. Sin embargo los resultados en cuanto a su eficacia en pacientes cistinúricos son variables.^{159,160} El captopril podría constituir el agente preferido en aquellos pacientes con cistinuria e hipertensión. Se recomienda iniciar con dosis de 50 mg/día y se puede incrementar hasta 150 mg/día repartido en 3 tomas diarias.

Tabla 9. Estructura química de cistina, cisteína, agentes tioles y complejo tiol-cisteína

Cistina: $\text{COOH} - \text{CHNH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$

Cisteína: $\text{COOH} - \text{CHNH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SH}$

Penicilamina: $\text{COOH} - \text{CHNH}_2 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{H}$

Alfa-mercaptopropionilglicina: $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CHCH}_3 - \text{SH}$

Complejo penicilamina-cisteína: $\text{COOH} - \text{CHNH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{S} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$

Si bien en la última década se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, el tratamiento médico no ha logrado nuevos avances terapéuticos y el éxito en el manejo de estos pacientes es muy

difícil de lograr, principalmente porque depende del cumplimiento estricto del plan terapéutico.

Hay evidencia de que el tratamiento médico basado en mantener alta diuresis y alcaliniza-



ción de la orina es esencial para el manejo de esta patología. Los pacientes poco cumplidores con la hiperdiuresis están en riesgo de recurrencia. Se sugiere que el mantenimiento de un volumen de orina diaria de más de 3 litros es fundamental para el éxito terapéutico, independientemente si se administran derivados de tiosoles.¹⁶¹ Sin embargo, poder controlar la cistinuria es un desafío difícil. Pietrow y col. observaron que solamente un 15% de los pacientes fueron capaces de mantener un tratamiento exitoso, definido por una concentración de cistina urinaria menor de 300 mg/l.¹⁶² Los pacientes cistinúricos deben someterse a controles regulares para garantizar la observancia del tratamiento y detectar las recidivas.

La identificación de los genes responsables hace que la terapia génica sea una alternativa prometedora en la estrategia terapéutica de estos pacientes en el futuro.

Manejo urológico

Las intervenciones urológicas se indican a menudo para el manejo de los cálculos de cistina que presentan un diámetro > 5 mm. La experiencia general muestra que los tratamientos de los cálculos de cistina con litotricia extracorpórea por ondas de choque son menos exitosos que los de oxalato del calcio.¹⁶³ Algunos cálculos tienen una estructura cristalina que los hace más resistentes a las ondas de choque. Esto se debe a la estructura molecular homogénea que los hace más densos y menos fáciles de fragmentar, y deben ser tratados con nefrolitotricia percutánea o ureteroscopia.¹⁶⁴ Algunos investigadores sugieren que los cálculos de cistina que en la radiografía presentan un aspecto rugoso son más susceptibles de fragmentación con las ondas de choque que los que presentan aspecto liso. Si con TAC helicoidal se pudiera distinguir de manera fiable entre ambas texturas, la elección de la intervención urológica se podría hacer más racionalmente en el futuro.¹⁶⁵ La Tabla 10 resume la estrategia de prevención de recurrencias en litiasis cistínica.

Tabla 10. Medidas para prevenir la recurrencia de litiasis por cistina

Disminuir la excreción de cistina

Limitar la ingesta de sodio y proteína animal

Disminuir la concentración de cistina

Aumentar la ingesta de líquido; mantener la cistinuria en <250 mg/l o <250 mg/g creatinina
Aumentar la solubilidad de cistina llevando el pH urinario a 7-7.5

Reducir la cistina a cisteína, más soluble

Tiosoles: D-penicilamina, tiopronina
Captopril

(Recibido: junio de 2011.

Aceptado: julio de 2011)

Referencias

1. Kreutzer ER, Folkert VW. Etiologic diagnosis of renal calculus disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1993; 2:949-55.
2. Ljunghall S, Christensson T, Wengle B. Prevalence and incidence of renal stone disease in a health screening programme. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 41(Suppl):39-54.
3. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13(Suppl 3): S45-50.
- 4a. Abdel-Halim RE. Urolithiasis in adults. Clinical and biochemical aspects. *Saudi Med J* 2005; 26:705-13.
- 4b. Pinduli I, Spivacow R, del Valle E, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res* 2006; 34:1-7
- 4c. Borghi L, Ferretti PP, Elia GF, et al. Epidemiological study of urinary tract stones in a northern Italian city. *Br J Urol* 1990; 65:231-5.
5. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *Br Med J* 1990; 300:1234-6.
6. Curhan GC, Aronson MD, Preminger GM. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis. En: UpToDate (Basow DS, editor). Waltham, MA; UpToDate, 2009.
7. Evan AP, Coe FL, Rittling SR, et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005; 68:145-54.

8. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994; 46:847-54.
9. Abraham PA, Smith CL. Evaluation of factors involved in calcium stone formation. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:201-8.
10. Griffith DP. Struvite stones. *Kidney Int* 1978; 13:372-82.
11. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24:392-403.
12. Worcester E. Cystine stones. En: UpToDate (Basow DS, editor). Waltham, MA; UpToDate, 2009.
13. Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, Goldfarb S, Maislin G, Agus Z. Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:85-95.
14. Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. *Clin Pediatrics* 1984; 23:135-7.
15. García-Nieto V, García-Pérez J, Rodrigo D. Hipercalciuria idiopática. En: Nefrología Pediátrica 1 (García-Nieto V, Santos F, editores). Madrid; Aula Médica Ediciones, 2000. Pp 475-83.
16. Ferretti JL, Sarano H, González A, et al. Prevalencia de trastornos metabólicos en 500 pacientes urolitiásicos del litoral argentino. *Arch Esp Urol* 1988; 41:434-40.
17. del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2.612 pacientes con nefrolitiasis. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (5 Pt 1):417-22.
18. Lerolle N, Lantz B, Paillard F, et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 2002; 113:99-103.
19. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989; 111:1006-9.
20. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81(Suppl 1):26-30.
- 21a. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1568-73.
- 21b. Prié D, Friedlander G. Genetic causes of renal lithiasis. *IBMS BoneKEy* 2009; 6:357-67.
22. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol* 2007; 177:565-9.
23. Powell T, Hsu FF, Turk J, Hruska K. Mahuang strikes again: ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:153-9.
24. Sánchez A. Dieta y urolitiasis. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1996; 33:42-52.
25. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:37-42.
26. Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int* 2003; 64:1022-6.
27. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1645-52.
28. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293:455-62.
29. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 68:1230-5.
30. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007; 22:274-85.
31. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-43.
32. Sánchez A. El receptor-sensor de calcio y patologías asociadas. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2006; 43:224-32.
33. Lau YK, Wasserstein A, Westby GR, et al. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: Resistance to phosphate administration. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7:237-49.
34. Levi M, Bruesegem S. Renal phosphate-transporter regulatory proteins and nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2008; 359:1171-3.
35. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Fibroblast growth factor 23 is increased in calcium nephrolithiasis with hypophosphatemia and renal phosphate leak. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:959-63.
36. Topala CN, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Regulation of the epithelial calcium channel TRPV5 by extracellular factors. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2007; 16:319-24.
- 37a. Bushinsky DA. Calcium nephrolithiasis. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6th edition (Favus MJ, ed). American Society for Bone and Mineral Research; Washington DC, 2006. Pp 456-9.
- 37b. Negri AL, Spivacow R, Del Valle E, Fradinger E, Marino A, Zanchetta JR. Renal phosphate leak in patients with idiopathic hypercalciuria and



- calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2003; 31:378-81.
- 37c. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Muller G, Coe BJ, Parks JH, *et al.* Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 63:662-9.
38. Sánchez A, González A, Sarano HD, Rinaldi S. Potencia diagnóstica de los tests de sobresaturación urinaria en litiasis oxalocálcicos (resumen). En: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral – 22 años de investigación y docencia (Rigalli A, Massheimer V, *et al.*, recopiladores). Rosario; Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, 2006. P 166.
39. Smith LH. Diet and hyperoxaluria in the syndrome of idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:370-5.
40. Niaudet P, Rose BD. Primary hyperoxaluria. En: UpToDate (Basow DS, editor). Waltham, MA; UpToDate, 2009.
41. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328:833-8.
42. Voss S, Hesse A, Zimmermann DJ, *et al.* Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers than in healthy controls: measurements with the $[(13)C2]$ oxalate absorption test. *J Urol* 2006; 175:1711-5.
43. Urivetzky M, Kessaris D, Smith AD. Ascorbic acid overdosing: A risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1992; 147:1215-8.
44. Williams HE. Oxalic acid and the hyperoxaluric syndromes. *Kidney Int* 1978; 13:410-7.
45. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, *et al.* Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1197-203.
46. Gambaro G, Petrarulo M, Nardelotto A, *et al.* Erythrocyte transmembrane flux and renal clearance of oxalate in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1995; 48:1549-52.
47. Simpson DP. Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244:F223-4.
48. Hamm L. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38:728-35.
49. Pak CYC. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:257-66.
50. Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. *Invest Urol* 1975; 13:36-9.
51. Pak CYC, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146:863-8.
52. Hallson PC, Rose GA, Sulaimann S. Raising urinary citrate lowers calcium oxalate and calcium phosphate crystal formation in whole urine. *Urol Int* 1983; 38:179-81.
53. Nicar MJ, Hill K, Pak CYC. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate, in vitro. *J Bone Miner Res* 1987; 2:215-20.
54. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1986; 10:1056-8.
55. Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen LJ, Bijvoet OLM. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney Int* 1988; 34:346-50.
56. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37:51-6.
57. Brennan TS, Klahr S, Hamm LL. Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol* 1986; 251:F683-9.
58. Wright EM. Transport of carboxylic acids by renal membrane vesicles. *Ann Rev Physiol* 1985; 47:127-41.
59. Melnick JZ, Srere PA, Elshourbagy NA, Moe OW, Preisig PA, Alpern RJ. Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. *J Clin Invest* 1996; 98:2381-7.
60. Levi M, McDonald L, Preisig P, *et al.* Chronic potassium depletion stimulates rat renal brush-border membrane Na-citrate cotransporter. *Am J Physiol* 1991; 261:F767-73.
61. Sakhaee K, Williams RH, Oh MS, *et al.* Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1993; 8:789-94.
62. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:642-9.
63. Benazzi E, Colussi G, Rombola G, *et al.* Escrezione urinaria de citrato e consumo alimentari di NaCl nella nefrolitiasi calcica recidivante. En: Litiasi Renale (Di Paolo A, Sasdelli M, Sodi A, eds) Milano; Wichtig Editore, 1985. Pp 71-5.
64. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:e7-12.

65. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, *et al.* Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:555-63.
66. Kuo RL, Moran ME, Kim DH, *et al.* Topiramate induced nephrolithiasis. *J Endourol* 2002; 16:229-31.
67. Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, Pak CY, Sakhaee K, Alpern RJ. Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. *Kidney Int* 1998; 54:1670-4.
68. Okamoto N, Aruga S, Matzusaki S, *et al.* Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC.1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol* 2007; 14:334-9.
69. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003; 63:255-65.
70. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2026-2033.
71. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, *et al.* Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004; 172:159-163.
- 72a. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65:386-92.
- 72b. Kamel K, Cheema-Dhadli S, Shafiee M, Davids M, Halperin M. Recurrent uric acid stones. *Q J Med* 2005; 98:57-68.
- 72c. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1987; 253:F1171-7.
- 72d. Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases Na^+/H^+ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991; 260:F695-703.
- 72e. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65:1422-5.
- 72f. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1422-8.
73. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:883-8.
74. Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesh Nyham syndrome. En: GeneReviews [Internet] (Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds). University of Washington; Seattle, 1993-2000 Sep 25 [updated 2010 Jun 10].
75. Khatchadourian J, Preminger GM, Whitson PA, *et al.* Clinical and biochemical presentation of gouty diathesis: comparison of uric acid versus pure calcium stone formation. *J Urol* 1995; 154:1665-9.
76. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney Int* 1983; 23:838-41.
77. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417:447-52.
78. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:140-6.
79. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24:135-48.
80. Tsimberidou AM, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients. *Contrib Nephrol* 2005; 147:47-60.
81. Wakida N, Tuyen do G, Adachi M, *et al.* Mutations in human urate transporter 1 gene in presecretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2169-74.
82. Broer S, Wagner CA. Structure-function relationships of heterodimeric amino acid transporters. *Cell Biochem Biophys* 2002; 36:155-68.
83. Fernandez E, Carrascal M, Rousaud F, *et al.* rBAT $\text{b}^0,+\text{AT}$ heterodimer is the main apical reabsorption system for cystine in the kidney. *Am J Physiol* 2002; 283:F540-8.
84. Palacin M, Fernandez E, Chillaron J, *et al.* The amino acid transport system $\text{b}^0,+$ and cystinuria. *Mol Membr Biol* 2001; 18:21-6.
85. Fernandez E, Jimenez-Vidal M, Calvo M, *et al.* The structural and functional units of heteromeric amino acid transporters. *J Biol Chem* 2006; 281:26552-61.
86. Wollaston WH. On cystic oxide: a new species of urinary calculus. *Philos Trans R Soc Lond* 1810; 100:223-30.
87. Toel F. Beobachtungen über Cystinebildung. *Ann Chem Pharm* 1855; 96:247.
88. Milliner D, Murphy M. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-8.



89. Rosenberg LE, Downing S, Durant JL, *et al.* Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; 45:365-71.
90. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, *et al.* Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2547-53.
91. Rogers A, Kalakish S, Desai R, *et al.* Management of cystinuria. *Urol Clin North Am* 2007; 34:347-62.
92. Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, *et al.* Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994; 6:420-5.
93. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, *et al.* New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005; 42:58-68.
94. Feliubadaló L, Font M, Purroy J, *et al.* Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b^{0,+}AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999; 23:52-7.
95. Chairoungdua A, Segawa H, Kim J, *et al.* Identification of an amino acid transporter associated with the cystinuria-related type II membrane glycoprotein. *J Biol Chem* 1999; 274:28845-8.
96. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54:56-61.
97. Evan AP, Coe FL, Shao Y, *et al.* Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006; 69:2227-35.
98. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, *et al.* Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003; 31:207-11.
99. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, *et al.* The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002; 168:27-30.
100. Sarano HD, López González G, Montero J. Litiasis renal. En: *Medicina ambulatoria: problemas frecuentes en el consultorio* (Greca A, Gallo R, Parodi R, eds.). Rosario; Corpus, 2007. Pp 325-35.
101. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, *et al.* Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. *J Urol* 1997; 158:1915-21.
102. Teichman J. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med* 2004; 350:684-93.
103. Lopes T, Dias JS, Marcelino J, Varela J, Ribeiro S, Dias J. An assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray in the treatment of renal colic. *BJU Int* 2001; 87:322-5.
104. Kober A, Dobrovits M, Djavan B, Marberger M, *et al.* Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol* 2003; 170:741-4.
105. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive management of ureteral calculi. *Urology* 2000; 56:575-8.
106. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, *et al.* Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. *J Urol* 2007; 177:983-7.
107. Hess B. [Pathophysiology, diagnosis and conservative therapy in calcium kidney calculi]. *Ther Umsch* 2003; 60:79-87.
108. Mocellini Iturralde JA, Zanchetta JR, Fernández H. Litiasis renal. Actuación y experiencia en el estudio metabólico y en tratamiento médico-quirúrgico. *Arch Esp Urol* 1982; 35:89-102.
109. Wainer E, Man de Morgenstern Z, Gorodner A, *et al.* Urolitiasis cálcica. Estudio de 90 pacientes. *Medicina (B Aires)* 1984; 44:341-6.
110. Pak CYC. Should patients with single stone occurrence undergo diagnostic evaluation? *J Urol* 1982; 127:855-8.
- 111a. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98:50-9.
- 111b. Segura J, Conort P, Khoury S, Pak CCY, Preminger GM, Tolley D, editors. *Stone Disease, First International Consultation on Stone Disease*. Paris; Health Publications, 2003.
112. Gault MH, Chafe LL, Morgan JM, *et al.* Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:345-59.
113. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. Equil2: a basic computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985; 134:1242-4.
114. Heilberg IP, Teixeira , Novoa C, *et al.* The Brazilian Multicentric Study of Nephrolithiasis. En: *Urolithiasis 1996* (Pak C, Resnick M, Preminger G, eds). Dallas; Millet The Printer, 1996. Pp 498-500.
115. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1129-33.
116. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2203-9.
117. WHO/FAO. Human vitamin and mineral requirements; Rome, 2002.

118. Lemann J. Composition of the diet and calcium kidney stones (Editorial). *N Engl J Med* 1993; 328:880-2.
119. Bushinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis — does diet help? (Editorial). *N Engl J Med* 2002; 346:124-5.
120. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3225-32.
121. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. *Br J Nutr* 2002; 87:55-9.
122. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346:77-84.
123. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009; 56:76-80.
124. Nouvenne A, Meschi T, Guerra A, et al. Diet to reduce mild hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium oxalate stone formation: a pilot study. *Urology* 2009; 73:725-30.
125. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis : a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155:839-43.
126. Tracy CR, Pearle MS. Update on the medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* 2009; 19:200-4.
127. Goodman JW, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of two sports drinks on urinary lithogenicity. *Urol Res* 2009; 37:41-6.
128. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66:2402-10.
129. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:861-7.
130. Haleblan GE, Leitao VA, Pierre SA, et al. Assessment of citrate concentrations in citrus fruit-based juices and beverages: implications for management of hypocitraturic nephrolithiasis. *J Endourol* 2008; 22:1359-66.
131. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149:1405-8.
132. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE, et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 177:1358-62.
- 133a. Koff SG, Paquette EL, Cullen J, et al. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology* 2007; 69:1013-6.
- 133b. Heilberg IP. Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15:117-23.
- 133c. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease (review). *J Clin Invest* 2005; 115:2598-608.
134. Pak CYC. Pharmacotherapy of kidney stones. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:1509-18.
135. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué i Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. N° CD004754. DOI: 0.1002/14651858.CD004754.pub2.
136. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(suppl 6):S78-S86.
137. Schoofs MW, van der KM, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139:476-82.
138. Appel LJ. The verdict from ALLHAT—thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288:3039-42.
139. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: Implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 177:1238-43.
140. Goldfarb DS. Prospects for dietary therapy of recurrent nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16:21-9.
141. Nicar MJ, Peterson R, Pak CYC. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1984; 131:430-3.
142. Leppla D, Browne R, Hill K, Pak CYC. Effect of amiloride with or without hydrochlorothiazide on urinary calcium and saturation of calcium salts. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:920-4.
143. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 1985; 134:11-9.



144. Spivacow FR, Negri AL, Polonsky A, del Valle EE. Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. *Urology* 2010; 76:1346-9.
145. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Pak CYC. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150:1761-4.
146. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158:2069-73.
147. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, et al. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1994; 151:5-9.
148. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: A randomized controlled trial. *J Endourol* 2002; 16:149-52.
149. Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 2003; 42:332-7.
150. Middendorf DF, Hebert LA, Zager RA, et al. Simple method for monitoring 24-hour urinary urea nitrogen excretion. *J Lab Clin Med* 1986; 108:577-80.
- 151a. Pérez-Ruiz F, Hernando I, Villar I, Nolla JM. Correction of allopurinol dosing should be based on clearance of creatinine, but not plasma creatinine levels: another insight to allopurinol-related toxicity. *J Clin Rheumatol* 2005; 11:129-33.
- 151b. Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat. *Drugs* 2008; 68:1865-74.
152. Dent CE, Friedman M, Green H, et al. Treatment of cystinuria. *Br Med J* 1965; 5432:403-8.
153. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; 315:1120-3.
154. Rodriguez LM, Santos F, Malaga S, et al. Effect of low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron* 1995; 71:416-8.
155. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29:295-302.
156. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int* 2006; 69:1041-7.
157. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha- mercaptopyropionylglycine. *J Urol* 1986; 136:1003-8.
158. Ng CS, Stroom SB. Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *Curr Opin Urol* 2001; 4:353-8.
159. Chow GK, Stroom SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996; 156:1576-8.
160. Sloand JA, Izzo JL. Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 1987; 147:1409-12.
161. Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000; 163:1419-23.
162. Pietrow PK, Auge BK, Weitzer AZ, et al. Durability of the medical management of cystinuria. *J Urol* 2003; 169:68-70.
163. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007; 52:1610-31.
164. Rudnick DM, Bennett PM, Dretler SP. Retrograde renoscopic fragmentation of moderate-size (1.5-3.0 cm) renal cystine stones. *J Endourol* 1999; 13:483-5.
165. Kim SC, Hatt EK, Lingeman JE, et al. Cystine: helical computerized tomography characterization of rough and smooth calculi in vitro. *J Urol* 2005; 174:1468-70.