

Protocolo de manejo metabólico multidisciplinario de la litiasis urinaria

Multidisciplinary metabolic management protocol of urinary lithiasis

Vladimir E. Vargas-Rocha¹, Daniela Uzares Enriquez², Wilder Inturias Alvarado³

Resumen

La enfermedad de cálculos renales, (nefrolitiasis) es un problema común en la atención en salud. Entre algunos de los factores que ayudan a la prevalencia de litiasis se encuentra la obesidad, altas temperaturas ambientales, y los climas secos. La frecuencia de las diferentes composiciones de los cálculos es: Oxalato de calcio entre el 70-80 %, fosfato cálcico el 15 % (la apatita es más común y la brushita es menos común), Ácido úrico el 8%, cistina entre el 1-2 %, Estruvita -1%, Varios - <1 %³. No existen muchos datos sobre la recurrencia de los mismos, pero se sabe que la tasa de recurrencia de litiasis urinaria es del 10 al 30% a los 5 años en pacientes que tienen cálculos de oxalato de calcio idiopáticos. Se plantea elaborar un protocolo de manejo metabólico multidisciplinario de la litiasis urinaria en base a la bibliografía actual tomando en cuanto los puntos de vistas de las especialidades destinadas al manejo del paciente con litiasis urinaria. Nuestro objetivo es establecer un protocolo de manejo capaz de identificar y establecer una terapia que pueda prevenir los cálculos urinarios de forma eficiente y económica, mejorando el pronóstico y minimizando las complicaciones.

Palabras claves: nefrolitiasis, litiasis urinaria, oxalatos, protocolos clínicos.

Abstract

Kidney stone disease is a common problem in health care. Among the factors that contribute to the prevalence of lithiasis are obesity, high environmental temperatures, and dry climates. The frequency of the different stone compositions is: Calcium Oxalate 70-80%, Calcium Phosphate -15% (Apatite is more common and Brushite is less common), Uric Acid 8%, Cystine - 1-2%, Struvite -1%, Various - <1%³. There are not many data on their recurrence, but it is known that the recurrence rate of urinary lithiasis is 10 to 30% at 5 years in patients with idiopathic calcium oxalate stones. It is proposed to develop a multidisciplinary metabolic management protocol for urinary lithiasis based on the current bibliography, taking the point of specialties dedicated to the management of patients with urinary lithiasis. Our goal is to establish a management protocol capable of identifying and establishing a therapy that can efficiently and economically prevent urinary stones, improving prognosis and minimizing complications.

Keywords: nephrolithiasis, urolithiasis, oxalates, clinical protocols.

La enfermedad de cálculos renales, (nefrolitiasis) es un problema común en la atención en salud. En un estudio “Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) se estimó que aproximadamente el 19% hombres y 9% de las mujeres serán diagnosticados con cálculos renales a los 70 años de edad, se encontró un aumento de la prevalencia del 8.8% en la población americana. Entre algunos de los factores favorecen esta prevalencia de la litiasis están la obesidad, altas temperaturas ambientales, y los climas secos¹. La prevalencia por edades fue del 5,1 % en hombres de 20 y 39 años y del 5,8% en mujeres de la misma edad, que aumenta al 19,7% y 10,6% a los 80 años². Basándonos en el sexo las incidencias son similares entre ambos hasta los 40 años, después las tasas son más elevadas en hombres². La raza étnica también es un factor a considerar debido a que la enfermedad litiasica es más frecuente en pacientes blancos, hispanos y menor frecuente entre pacientes negros y asiáticos².

Composición de los cálculos: La frecuencia de las diferentes composiciones de los cálculos es: Oxalato de calcio entre el 70-80 %, Fosfato cálcico 15% (la apatita es más común y la brushita es menos común), Ácido úrico menos de 8%, Cistina entre 1-2%, Estruvita 1%, Varios - <1 %³. No existen muchos datos sobre la recurrencia de los mismos, pero se sabe que la tasa de recurrencia de litiasis urinaria es del 10 al 30% a los 5 años en pacientes con litos de oxalato de calcio idiopáticos⁴.

Factores de riesgo modificables: Se establecieron los siguientes factores:

Factores urinarios: alteraciones a nivel de la composición urinaria, siendo de grados variables en diferentes poblaciones. Se menciona a los cálculos de oxalato cálcico y fosfato cálcico relacionados con volúmenes bajos de orina, niveles altos de calcio y niveles bajos de citrato urinarios. Niveles altos de oxalato predisponen la formación de cálculos de oxalato de calcio, un PH alto predispone a la formación de cálculos de fosfato de calcio, y un bajo volumen y PH urinario predispone a la formación de litos de ácido úrico. Es por eso que la prevención hace énfasis en la composición del cálculo para proceder a realizar el tratamiento correspondiente⁴.

Calcio urinario elevado: se define como la excreción

¹Urólogo-Oncólogo, Caja Nacional de Salud, Hospital Obrero N°2, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-4455-8773>.

²Residente de Urología, Caja Nacional de Salud, Hospital Obrero N°2, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-0204-3392>.

³Urólogo-Oncólogo, Caja Nacional de Salud, Hospital Obrero N°2, Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-1224-3067>.

*Correspondencia a: Vladimir Erik Vargas Rocha

Correo electrónico: Vladimir.vargas.r@gmail.com

Recibido el 02 de octubre de 2022. Aceptado el 12 de enero de 2023

de calcio >250 mg/día y 300 mg/día en mujeres y varones, también se puede poner el corte de 4mg/kg/día, el punto de corte se basa en estudios publicados, se evidencia en hasta el 50% de los pacientes formadores de cálculos⁵. El riesgo litogénico aumenta con la excreción de más de 100 mg/día, encontrándose un riesgo relativo un riesgo relativo de 1,52 en mujeres con calcio urinario de 150 a 199 mg/día, 1,84 con calcio urinario de 200 a 249, 1,93 con valores de 250 a 299 mg/día, llegando a un riesgo de 4,94 con calcio de 300 a 349mg/día. Los mecanismos responsables se deben al incremento en la absorción intestinal de Ca, y a un aumento de resorción ósea y aumento de las pérdidas renales, existiendo la hipercalcemia idiopática que se cree tiene un componente genético y se asocia a concentraciones más altas de calcitriol⁶

Oxalato urinario elevado: El oxalato se deriva del metabolismo de la glicina y ácido ascórbico, está influenciada por el efecto del Calcio en la dieta que puede disminuir la absorción de oxalato en el intestino. La excreción urinaria normal de oxalato es menos de 45 mg/día, aumentando el riesgo de litiasis cuando se supera en más de 25 mg/día el rango normal².

Citrato urinario bajo: Disminución de inhibidores de la formación de cristales promueve el desarrollo de cálculos. La hipocitraturia es la disminución del citrato por debajo de 320 mg/día⁶.

Ácido úrico urinario elevado: La hiperuricosuria se define como la expresión de ácido úrico mayor a 750 mg/día en hombres y más de 800 mg/día en mujeres, no se ha demostrado su asociación con la formación de litos de oxalato de calcio, aunque el alopurinol demostro efectividad en reducción de incidencia de formación de litos⁴.

Bajo volumen de orina: Mayor volumen de orina se asocia a menor riesgo de formación de litos, el riesgo se hace objetivo con un volumen de menos de 2,5 litros/día⁴.

pH: pH ácido menor de 5,5 favorece la formación de litos de ácido úrico, y pH mayor de 6,5 favorece la formación de cálculos de oxalato de calcio.

Evaluación del manejo metabólico de la litiasis urinaria como enfermedad establecida:

Se plantea elaborar un protocolo de manejo metabólico multidisciplinario de la litiasis urinaria en base a bibliografía actual tomando en cuanto las distintas especialidades destinadas al manejo del paciente con litiasis urinaria, **a demas** es establecer un protocolo de manejo capaz de identificar una terapia que pueda prevenir los cálculos urinarios de forma eficiente y económica, mejorando el pronóstico y minimizando las complicaciones.

Enfoque de la evaluación del paciente con enfermedad litiásica establecida: Todos los pacientes deberán sometidos a una evaluación completa integral con historial específico, imanología, laboratorio y análisis de los litos.

1. **Historial enfocado a identificar factores de riesgo:** antecedentes familiares de enfermedad litiásica y hábitos dietéticos como la baja ingesta de líquidos,

perdida elevada de los mismos, las dietas ricas en sodio, oxalato, sacarosa, fructosa, proteínas animales y la menor ingesta de calcio. Además, indagar sobre el consumo de Vitamina C y D y medicamentos especialmente aquellos que tienen un efecto de cristalización urinaria como atazanavir, sulfadiazina y triamtereno⁷.

2. **Enfermedad de cálculos existente:** definida como formación recurrente de cálculos, agrandamiento de cálculos existentes o expulsión recurrente de grava⁷.
3. **Manifestaciones clínicas:** Existen diferentes tipos de presentaciones pudiendo agruparse en:

- **Cálculos asintomáticos:** Diagnosticados de forma incidental durante un examen de imágenes abdominal para otros fines o en estudio de vigilancia a aquellos pacientes con antecedentes de formación de cálculos urinarios. Esta fase es más probable que persista en aquellas personas que nunca presentaron episodios de cólicos renales⁸.
- **Cálculos sintomáticos:** La fase sintomática se inicia con variabilidad de síntomas:
- **Dolor:** Cuando los cálculos pasan del riñón al uréter, siendo el síntoma más común, variable, paroxístico, desde dolor leve apenas perceptible hasta malestar intenso con requerimiento de analgesia parenteral, que se resuelve rápidamente después de la expulsión del mismo. Puesto que la obstrucción y distensión de la cápsula del riñón produce el dolor, el sitio de la obstrucción determina la ubicación. La obstrucción del uréter superior o de la pelvis renal provoca dolor o hipersensibilidad en el flanco, mientras que la obstrucción del uréter inferior causa dolor que puede irradiarse a un testículo o labio vaginal del mismo lado⁸.
- **Hematuria:** Macroscópica o microscópica ocurre en hasta el 70% de los pacientes con litiasis sintomática, permite discriminar a aquellos pacientes con dolor en el flanco. Un factor que reduce su valor predictivo es el intervalo entre el inicio del dolor y el examen de orina. En un estudio retrospectivo de más de 450 pacientes con ureterolitiasis aguda documentada por tomografía computarizada (TC), la hematuria estuvo presente en el 95 % el día 1 y entre el 65 al 68% los días 3 y 4⁹.
- **Otros síntomas:** Son las náuseas, vómitos disuria y urgencia miccional².

4. **Pruebas Radiológicas:** El Estándar de oro es la Tomografía computarizada (TC) simple, siendo de ayuda la radiografía simple y la ecografía.

5. **Numero de cálculos analizados:** Evaluar idealmente la composición de 2 cálculos o por lo menos 1 por paciente, debido a que si presentan composiciones similares no es necesario realizar otro análisis de los

cálculos en un futuro, ya que solo el 25% presenta discordancia cuando la litiasis es bilateral.

6. **Composición de cristales individuales:** Se debe tomar en cuenta los materiales más comunes.

7. **Relevancia clínica:** Se basa en la composición de los cálculos ya que estos afectan las decisiones clínicas y de tratamiento, por lo que podemos mencionar que:

- Los cálculos de calcio y brushita son duros y difíciles de fragmentar por litotripsia extracorpórea
- Los cálculos de Ac. úrico se pueden disolver con la alcalinización de la orina y son comunes en pacientes con DM2, gota o síndrome metabólico.
- Los cálculos de fosfato cálcico se forman en orina alcalina y puede ser útil reducir el pH, además son frecuentes en pacientes con hiperparatiroidismo primario y acidosis tubular renal.
- Los cálculos de estruvita se relacionan con infecciones del tracto urinario.
- Para cálculos puros el enfoque es modificar la composición de orina previniendo la precipitación del cristal específico, sin embargo, se puede precipitar la formación de otro tipo de cálculo.
- Para cálculos mixtos depende de las cantidades relativas que presentan. Por ejemplo, un cálculo con 95% de oxalato de calcio y 5% de fosfato de calcio se debe centrar la atención en reducir la sobresaturación del oxalato de calcio.

8. **Enfoque para las pruebas de laboratorio:** Se establecen 3 enfoques después de un primer episodio de cálculo urinario.

- **Evaluación limitada:** se puede realizar a aquellos pacientes que presentan un solo episodio de litiasis urinaria, con un único cálculo, que se limita a realizar análisis de química sanguínea y orina, debido a la recurrencia variable de los cálculos.
- **Evaluación metabólica completa:** está destinada a aquellos pacientes que presenten múltiples cálculos en la primera presentación sean o no sintomáticos, con historial familiar de cálculos e individuos con litiasis urinaria recurrente, y enfermedad de cálculos activa. Este estudio consiste en la evaluación de un análisis de orina, química sanguínea y dos recolecciones de orina de 24 horas para el análisis de la composición urinaria.
- **Enfoque específico:** Basado en la evaluación laboratorial con estimación del riesgo de formación de nuevos cálculos. Se realiza la evaluación metabólica completa en pacientes con riesgo moderado/alto de enfermedad litiasica recurrente como son: Pacientes que

han formado más de un cálculo urinario, con antecedentes familiares de cálculos, con estados diarreicos crónicos y/o síndrome de mala absorción, fracturas patológicas, osteoporosis, infecciones urinarias recurrentes, diabetes mellitus y gota, pacientes que consumen medicamentos como topiramato o acetazolamida, o pacientes con hábitos dietéticos de riesgo.

9. **Evaluación metabólica completa:**

- **Análisis de orina:** Debe incluir la determinación de pH, si es inferior de 5,5 favorece la aparición de cálculos de ácido úrico, y pH superior a 7,5 sugiere la presencia de bacterias productoras de ureasa y se puede relacionar con la presencia de cristales de fosfato cálcico. Se examina el sedimento urinario buscando cristaluria. Los cristales de cistina son diagnósticos de cistinuria en tanto que los cristales fosfato amonio magnesio y apatita de carbonato de calcio componen los cálculos de estruvita, que aparece con el aumento de la producción de amoniaco y pH elevado que se producen con la infección de bacterias como Proteus y Klebsiella.
- **Análisis de sangre:** Se debe incluir la medición de electrolitos, creatinina y calcio que ayuda a a identificar trastornos subyacentes como hiperuricemia, acidosis tubular renal distal, hiperparatiroidismo primario, etc. La concentración de calcio sérico se mide en busca de hipercalcemia que justifica la medición de hormona paratoroidea, ya que el hiperparatiroidismo primario suele asociarse con elevaciones de la concentración de calcio sérico.
- **Recolección de orina de 24 horas:** Es un factor de la evaluación en pacientes con riesgo moderado alto de enfermedad litiasica recurrente, se debe tomar en cuenta:
- **Numero de recolecciones:** Al menos dos recolecciones en 24 horas, el paciente debe seguir su dieta, ingesta de líquidos y actividad física habitual. En series de pacientes con litiasis cálcica se asocia las recolecciones de por lo menos 3 orinas de 24 horas con una mejora en la identificación de una anomalía urinaria. Existieron diferencias significativas en las anomalías metabólicas entre 1 sola recolección y 3 recolecciones, por lo que se recomienda realizar por lo menos 2 recolecciones.
- **Momento de las recolecciones:** Se debe obtener con el paciente siguiendo su dieta habitual, los valores no deben ser medidos inmediatamente después de un episodio de cólico renal, o después de un procedimiento

quirúrgico como Litotripsia Extracorporea por Ondas de Choque(LEOCH), cirugía percutánea o ureteroscopia se sugiere esperar un intervalo de tiempo de más o menos 2 meses, además se recomienda que el paciente este libre de un cuadro infeccioso o de dolor cólico agudo

- **Pruebas a incluir:** Es necesario medir el volumen urinario, y la excreción de Ca, Ac úrico, citrato, oxalato, creatinina, pH, Na, K y Mg.
- **Parámetros laboratoriales:** Se presenta los valores mas importantes en el Tabla 1. La concentración de factores litogenos y sobresaturación urinaria se debe medir, especialmente la excreción de sodio debido a que una mayor ingesta se relaciona con mayor excreción de Calcio y afecta la respuesta a los diuréticos.
- **Control de la aparición de nuevos cálculos:** Se realiza con ecografía, radiografía o tomografía simple, el intervalo recomendado es de forma anual y si resulta negativo cada 2 a 4 años. Si hay cálculos visibles con ecografía se recomienda este estudio para minimizar la exposición a la radiación acumulada principalmente en personas en edad fértil. La TAC sin contraste es la modalidad con mayor sensibilidad para la medición del número y tamaño. La tomosíntesis digital es una técnica de imagen basada en radiografías de alta resolución que es una alternativa eficaz.
- **Control de complicaciones:** La nefrolitiasis puede provocar obstrucción renal persistente que causa daño renal si no se trata, si la orina próxima al calculo se infecta es una emergencia que requiere una descompresión rápida con derivación urinaria interna o externa inmediata. Los cálculos coraliformes en si mismos no producen síntomas, sin embargo, pueden provocar deterioro de la función renal a largo plazo.

10. Prevención de la aparición de nefrolitiasis recurrente.

- **Principios generales:** En adultos con enfermedad por cálculos el objetivo del tratamiento es prevenir la recurrencia de los mismos y evitar el crecimiento de aquellos cálculos ya existentes. Por lo que se debe seguir

dos principios: 1. Cambio del estilo de vida y 2. Terapia con medicamentos. El enfoque de la terapia preventiva en un paciente individual depende de la evaluación integral de los factores de riesgo metabólicos y dietéticos siguiendo terapias específicas para los diferentes tipos de cálculos ya que las mismas no son aplicables a todos los pacientes y nunca deben considerarse generales, además deben seguir un monitoreo regular con evaluación metabólica y de imágenes.

• Medidas preventivas para todo tipo de cálculos:

- **Ingesta de líquido:** se sugiere una ingesta de líquidos suficiente para producir de forma constante dos litros de orina por día. Siendo la mejor estrategia recomendar líquido adicional en función de su volumen urinario 24 horas, con volumen de 1,5 litros se recomienda 500 ml de líquido para alcanzar el objetivo, distribuyendo la ingesta de líquidos a lo largo del día. El riesgo de formación de litos se altera por el tipo de bebida consumida, siendo ideal el agua, aconsejando evitar bebidas con calorías o carbonatadas¹⁰.
- **Medidas dietéticas y de estilo de vida:**
Limite de la ingesta de Sodio: Se sugiere limitar la ingesta de Sodio a <100 mEq (2 300 mg/día). El Ca se reabsorbe de forma pasiva en el túbulo proximal a favor del gradiente de concentración, por lo tanto la baja ingesta puede aumentar la absorción proximal de sodio y calcio con la consecuente reducción de la excreción de Ca por la orina Un estudio demostró que la reducción de la ingesta de Na de 200 a 80 mEq/día disminuyó la excreción de calcio hasta en 100 mg/día (2,5 mmol/día)¹⁰.
- **Aumento de la ingesta frutas y verduras:** Alimentos ricos en potasio, en particular las frutas y verduras, pueden ser beneficiosos. El incremento de la ingesta de frutas y verduras, independientemente de los valores de orina de 24 horas, puede reducir el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio. El beneficio es el aumento de la excreción de citrato¹⁰.

Tabla 1. Valores de los componentes de cálculos renales por sexo.

Componente	Mujeres	Hombres
Calcio	< 200 mg/día	<250 mg/día
Ácido úrico	<750 mg/ día	<800 mg/día
Oxalato	<40 mg/día	<40 mg/día
Citrato	>450 mg/día	>450 mg/día

- **Pérdida de peso:** puede ser útil para prevenir la recurrencia de los cálculos, debido a que la obesidad o sobrepeso, son factores de riesgo para los cálculos renales, especialmente en las mujeres.

- **Medidas preventivas para tipos específicos de litos:**

- **Cálculos de oxalato de calcio:**

Tratamiento general: El objetivo es disminuir la concentración de Ca y oxalato ya que son factores litógenos, así como aumentar la concentración de inhibidores de la formación de cálculos como citrato, por lo que se requiere modificación de la ingesta de líquidos mayor a dos litros de agua, dieta y hábitos, puede ser beneficioso aumentar la ingesta calcio dietético, potasio y fitato. Además, disminuir la ingesta de oxalato, proteína animal, sacarosa, fructosa, Na, vitamina C suplementaria y calcio suplementario. No se sugiere una ingesta baja de Ca, se anima al paciente a consumir porciones de productos lácteos u otros ricos en calcio para llegar a 800 a 1 000 mg/día, siendo una opción rica en calcio y baja en oxalato la leche de origen vegetal. Los suplementos de calcio **no** deben usarse de forma rutinaria para lograr una ingesta adecuada de calcio en la dieta en pacientes con cálculos de oxalato de calcio, ya que no parecen ser efectivos para prevenir los cálculos recurrentes e incluso pueden incrementar ligeramente el riesgo. Esta pérdida adicional de calcio puede exacerbar la densidad ósea ya disminuida en algunos de estos pacientes, una complicación que puede deberse a una mayor reabsorción ósea, para todos los pacientes con cálculos de oxalato de calcio, sugerimos reducir la ingesta de proteínas animales no lácteas que inducen cambios en la excreción urinaria de calcio y citrato por el metabolismo de los aminoácidos debido a que tienen azufre y aumenta la carga acida al generar ácido sulfúrico. Se sugiere limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalato y suplementos de vitamina C. Sin embargo, es poco probable que la restricción excesiva de oxalato sea útil; los pacientes deben seguir consumiendo una amplia variedad de frutas y verduras y evitar las que tienen un alto contenido de oxalato, como espinacas, papas, cacahuates, arándanos, almendras. La ingesta de sacarosa y fructosa aumenta el calcio en la orina independientemente de la ingesta de calcio y se ha asociado con un mayor riesgo de cálculos por lo que se recomienda disminuir su consumo.

Tratamiento farmacológico específico: En enfermedad litiasica activa, con aumento del

volumen, número de cálculos o sin mejoría de la química urinaria en un periodo de 3 a 6 meses. La terapia farmacológica inicial varía según la anomalía metabólica presente:

- Diuréticos tiazídicos para reducir el calcio en la orina comenzando con clortalidona a 12-25 mg/día. Hidroclorotiazida a 25 mg/día o indapamida a 2,5 mg/día, controlando el nivel de potasio sérico una semana después del inicio del tratamiento, la hipokalemia reduce la excreción de citrato. Se puede agregar diurético ahorrador de potasio como amilorida de 5-10 mg/día ya que aumenta la absorción del calcio al sistema colector cortical, siendo efectiva esta terapia con una reducción de hasta el 50% en la excreción de calcio.
- Alopurinol para el ácido úrico alto en la orina.
- Citrato de potasio o bicarbonato de potasio para citrato de orina bajo. Se inicia la terapia con citrato de potasio de 30-40 mEq/día en 2 a 3 dosis o Bicarbonato de Potasio de 25-50 mEq/día en dos dosis, no se recomienda sales alcalinizantes como el cloruro de potasio, Aumentar la excreción urinaria de citrato es el objetivo en pacientes con niveles bajos de citrato en la orina, ya que el citrato inhibe la formación de cálculos de calcio al formar un complejo soluble pero poco disociable con el calcio, lo que reduce la cantidad de calcio disponible para unirse con oxalato o el fosfato. El jugo de limón es una fuente efectiva de citrato. La alcalinización aumenta la excreción de citrato al disminuir la absorción de citrato filtrado por las células tubulares proximales. El mecanismo por el cual esto ocurre está relacionado en parte con la forma química del citrato que está presente en la luz. El aumento del pH sistémico mejora la excreción de citrato. La acidosis metabólica disminuye la excreción de citrato debido a la mayor reabsorción del mismo mediado por el aumento del metabolismo como la mayor reabsorción. Es importante evitar proporcionar suplementos alcalinos a pacientes con cálculos de fosfato calcio. La hipokalemia tiene un efecto estimulador sobre la reabsorción del citrato
- **Oxalato urinario elevado:** se debe a la ingestión de dieta rica en oxalato (Vitamina C suplementaria), aumento de la absorción intestinal del oxalato (hiperoxaluria entérica) cuyo tratamiento está dirigido a disminuir la absorción del oxalato comenzando el

régimen con Carbonato o Citrato de Calcio de 1 a 4 gr/día con la comida, añadiendo la elevada ingesta de líquidos y sales alcalinas de potasio acompañado de dieta baja en grasas y oxalato, tomando en cuenta que la dieta no debe ser demasiado restrictiva y puede dar lugar a un síndrome de mala absorción o de intestino corto. Otra opción es emplear la colestiramina que se une a las sales biliares y oxalato, y actualmente se ha intentado la manipulación de la flora entérica con Oxalatobacter formigenes que reduce la absorción de oxalato en la dieta. El aumento endógeno de la producción de oxalato (hiperoxaluria primaria) iniciando con medidas generales con restricción de oxalato en la dieta, aumento de consumo de líquidos (>3 litros/día por 1,73 m²), alcalinización de la orina con citrato de potasio vía oral a dosis de 0,15 g/kg/día, o el fosfato neutro (20 a 30 mg/kg) o el óxido de magnesio (500 mg/día por m²). Se puede añadir terapia adicional específica para pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 como el fosfato de piridoxal. La piridoxina es una coenzima de alanina-glioxilato aminotransferasa que promueve la conversión de glioxilato en glicina en lugar de oxalato. Se emplea a dosis altas por 3 a 6 meses con dosis de 5 mg/kg/día ajustando la dosis hasta 20 mg/kg/día dependiendo de la respuesta. O el lumasiran que es un agente que interfiere en el ARN que se dirige a glicolato oxidasa lo que agota el sustrato para la síntesis de oxalato y por lo tanto la producción del mismo. El Lumasiran se administra por vía SC y la dosificación se basa en el peso:

- **(GUION)** Para pacientes <10 kg, dosis inicial es 6 mg/kg mensuales durante tres meses, seguida de 3 mg/kg mensuales.
- Para pacientes de 10 a 20 kg, la dosis inicial es de 6 mg/kg mensuales durante tres meses, seguida de 6 mg/kg cada tres meses.
- Para pacientes >20 kg, la dosis inicial es de 3 mg/kg mensuales durante tres meses, seguida de 3 mg/kg cada tres meses¹¹. Existen agentes en investigación como el Nedosiran, O. formigenes, estiripentol cloruro de decualinio (DECA) pero la evidencia sobre su empleo actualmente no es concluyente¹¹.
- **Ácido úrico urinario alto:** Para aquellos

pacientes con cálculos de oxalato de Ca recurrente que presentan ácido úrico urinario alto se recomienda tratamiento con Alopurinol a dosis de 300 mg/día. Se debe realizar el manejo debido a que esta condición promueve la formación de cálculos de oxalato de calcio, actualmente se sabe que la terapia alcalina con citrato de potasio que eleva el pH urinario > 6,0 no presenta beneficio para la prevención de cálculos de oxalato de calcio en pacientes con niveles elevados de ácido úrico.

- **Cálculos de fosfato de calcio:** Los pacientes con litos de fosfato de calcio tienen los mismos factores de riesgo que aquellos con cálculos de oxalato de Ca (excepto hiperoxaluria y pH urinario alto); como resultado, estas terapias son similares en la mayoría de los casos. Gran parte de los formadores de litos de fosfato de Ca tienen un pH urinario elevado (>6,0); la razón no siempre está clara, pero puede deberse a una acidosis tubular renal distal manifiesta o incompleta. Los cálculos de fosfato de calcio se forman cuando el pH de la orina es más alcalino; los cálculos de oxalato de calcio no son sensibles al pH. Aunque la administración de álcali (citrato de potasio o bicarbonato de potasio) puede disminuir el crecimiento de litos o la formación de nuevos al aumentar el citrato en la orina o reducir el calcio en la orina, también aumenta el riesgo al modificar el pH urinario, lo que estimula la posibilidad de formación de cristales de fosfato de Ca. Entonces la terapia con álcalis debe realizarse con suma precaución, controlar el pH y el citrato de la orina, y suspender el suplemento alcalino, si el pH de la orina aumenta por encima de 6,5 sin aumento del citrato o una disminución del Ca en la orina (o una disminución de la sobresaturación de fosfato de Ca).
- **Cálculos de ácido úrico,** son producto de dos factores que promueven la precipitación de ácido úrico: Una alta concentración de ácido úrico en la orina y un pH ácido en la orina. Un pH urinario bajo aumenta la solubilidad del ácido úrico y favorece el desarrollo de la litiasis. El pH promedio para la formación de cálculos de ácido úrico es 5,4. La litiasis urinaria por ácido úrico ocurre principalmente en pacientes sin anomalías en el metabolismo del ácido úrico. Los pacientes que forman cálculos de ácido úrico generalmente poseen una combinación de características bioquímicas que son similares a las de pacientes con gota primaria que excretan ácido úrico de forma

insuficiente.

- **Gota:** la enfermedad de cálculos de ácido úrico puede ocurrir en cualquier momento en el curso de la gota, antes de la artritis gotosa en hasta el 40% de los pacientes con gota primaria.
- **Aumento de excreción fraccional de ácido úrico:** los medicamentos uricosúricos utilizados en la prevención de la gota recurrente producen solo aumento transitorio en la excreción de ácido úrico, por tanto, es poco probable que los fármacos uricosúricos aumenten el riesgo de cálculos de ácido úrico. Si hay un aumento transitorio del riesgo después del inicio de la terapia, no hay un aumento del riesgo a largo plazo. La excreción fraccionada de ácido úrico también aumenta en ciertas mutaciones genéticas raras en los transportadores renales de urato, el ácido úrico sérico puede caer cerca de cero, lo que indica un defecto mucho más severo que el que se observa con los medicamentos uricosúricos.
- **Sobreproducción de ácido úrico:** los litos de ácido úrico pueden formarse en condiciones asociadas con aumento crónico de la producción de ácido úrico como diarrea crónica principalmente en pacientes sometidos a resección colónica, DM y síndrome metabólico probablemente por la reducción de la amoníacogénesis y la disminución del pH urinario. No está claro por qué ocurre esto, pero tanto la diabetes como el síndrome metabólico se caracterizan por un mayor peso corporal, que se asocia con un pH urinario más ácido y una mayor excreción y sobresaturación de ácido úrico en la orina en proporción al índice de masa corporal. El enfoque se basa en alcalinizar la orina, con aumento de ingesta de líquidos, reducción de producción de ácido úrico con ingesta reducida de purinas e inhibidores de la xantina oxidasa
- **Cálculos de ácido úrico recurrentes:** los inhibidores de la xantina oxidasa generalmente se reservan para pacientes que continúan teniendo cálculos a pesar de la alcalinización urinaria y una mayor ingesta de líquidos prescrita.
- **Pacientes con gota:** Pacientes con litos de ácido úrico que también tienen artritis gotosa recurrente o tofácea deben ser tratados con un inhibidor de la xantina oxidasa para el control a largo plazo de las manifestaciones de la gota. El tratamiento reductor del urato sérico para la gota con agentes uricosúricos no está indicado como tratamiento de primera línea en los formadores de cálculos gotosos para prevenir la recurrencia de los litos, ya que esto no conducirá a un cambio a largo plazo en la cantidad de Ac úrico en la orina. En un paciente con antecedentes de cálculos de ácido úrico y gota, pero ≤ 1 brote de artritis gotosa por año, es **posible que no haya** una indicación específica para la terapia con inhibidores de la xantina oxidasa.
 - **Alcalinización urinaria:** el efecto de aumentar el pH urinario sobre la solubilidad del ácido úrico se puede apreciar a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch para la relación entre el urato soluble y el ácido úrico insoluble, donde 5,35 es funcionalmente el pKa para esta reacción en las condiciones existentes en la orina. La terapia de alcalinización debe apuntar a un pH de la orina entre 6,5 y 7. Lograr un pH de la orina superior a 7 proporcionará poco o ningún beneficio adicional en la formación de litos de ácido úrico y puede aumentar el riesgo de formación de litos de fosfato de calcio. Es posible que no sea necesario mantener un pH alcalino de la orina en todo momento, ya que elevar el pH urinario a al menos 6,5 una vez al día o cada dos días puede prevenir la formación de cálculos de ácido úrico. Se puede administrar bicarbonato de potasio o citrato de potasio, con una dosis típica de 40 a 80 mEq/día.
 - **Eficacia de inhibidores de xantina oxidasa:** como se discutió anteriormente, la administración crónica de un inhibidor de xantina oxidasa para reducir la producción y excreción de ácido úrico generalmente se reserva para pacientes (con hiperuricosuria) que continúan formando litos de ácido úrico a pesar de la terapia con álcalis y el aumento de la ingesta de líquidos. Sin embargo, no existen ensayos aleatorizados que hayan evaluado el efecto del alopurinol o febuxostat (un nuevo inhibidor de la xantina oxidasa sobre el riesgo de formación de litos de ácido úrico en pacientes con hiperuricosuria.
- **Cálculos de cistina:** La terapia médica es mantener la concentración de cistina en la orina por debajo de su nivel de solubilidad que puede variar de 175 a 360 mg/L (0,7 a 1,47 mmol/L) a valores de pH de la orina en el rango de 7 a 7,5. Los cristales de cistina se disolverán cuando la

sobresaturación sea inferior a 1, mientras que los valores superiores a 1 se asocian con una mayor probabilidad de formación de cálculos. Aunque no se ha definido el nivel de saturación ideal, nuestro objetivo es un nivel de sobresaturación de $<0,6$ en una muestra de orina de 24 horas. Se presentan dos enfoques para reducir la sobresaturación urinaria de cistina con Las medidas preventivas específicas para pacientes con cálculos de cistina incluyen la alcalinización urinaria (citrato de potasio o bicarbonato de potasio) y el uso de medicamentos que contienen tiol (tiopronina, D-penicilamina) que reducen la precipitación de cistina. Los pacientes con cálculos grandes (incluidos los cálculos coraliformes) y obstrucción urinaria pueden requerir tratamiento quirúrgico para la extracción del cálculo. Estas medidas deben ir escalando desde las medidas más conservadoras con modificación de los hábitos aumentando la ingesta de líquido que garantice la excreción urinaria de cistina de <250 mg/L es decir si por ejemplo la excreción de cistina es de 750 mg/día se necesita una diuresis de por lo menos 3 l/día para mantener la sobresaturación <1 con $\text{PH} >7$, reducción moderada de la ingesta de sodio y proteína animal (que es rica en cistina y metionina) con una restricción de ingesta de sodio a <100 mEq/día y de proteína animal a 0,8 a 1 g/kg/día y la alcalinización urinaria con 3-4 mEq/kg/día de citrato bicarbonato de potasio, la acetazolamida puede aumentar el pH urinario por bicarbonaturia, no se recomienda pues puede afectar la densidad mineral ósea de forma negativa. Debe evitarse el citrato de sodio o el bicarbonato de sodio, ya que la carga de Na^+ puede aumentar la excreción de Ca y cistina. Las sales de sodio pueden ser apropiadas si la hiperpotasemia impide el uso de potasio o si las sales de potasio provocan intolerancia gastrointestinal. El siguiente escalón es el empleo de fármacos que contienen tiol indicado cuando hay fracaso de las medidas conservadoras. Los datos de ensayos no controlados y estudios observacionales sugieren que la tiopronina a dosis iniciales de 15/mg/kg/día ajustable para reducir la concentración de cistina a <250 mg/l y la D-penicilamina a 0,5 a 2 g/día que requiere suplementos de pirodoxina ya que produce deficiencia de vitamina B6, se sabe que ambos fármacos son igualmente eficaces para reducir la excreción de cistina y las recurrencias de cálculos. Los efectos adversos de los medicamentos que contienen tioles incluyen fiebre, erupción cutánea, sabor anormal, artritis, leucopenia, anemia aplásica,

hepatotoxicidad y deficiencia de piridoxina (vitamina B6). Además, los pacientes pueden desarrollar proteinuria. Se debe realizar un control bioquímico y radiológico y tratamiento quirúrgico para aquellos cálculos grandes.

- **Cálculos de estruvita:** se requiere terapia quirúrgica para tratar con éxito los cálculos de estruvita, no se prefiere terapia medica sola, además de las medidas preventivas generales, las medidas preventivas específicas para pacientes con cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) incluyen la extracción quirúrgica completa del cálculo, terapia antimicrobiana a corto o largo plazo, y la administración de inhibidores de la ureasa (como el ácido acetohidroxámico [AHA]) que puede ayudar a prevenir recurrencia de litos y el crecimiento de fragmentos de cálculos residuales. Los pacientes que presentan cálculos obstructivos e infección del tracto urinario (ITU) o lesión renal aguda requieren cirugía de emergencia para la descompresión urgente del sistema colector. Para la mayoría de los pacientes con cálculos de estruvita que no requieren cirugía de emergencia, sugerimos la extracción quirúrgica del cálculo seguida de tratamiento farmacológico, en lugar de solo tratamiento con fármacos. Dado que contienen bacterias, la única forma de esterilizar posteriormente la orina del paciente es eliminar completamente todo el material del cálculo. La elección del procedimiento quirúrgico depende del volumen del caculo por lo que se sugiere Nefrolitotricia percutánea como tratamiento de primera línea en lugar de LEOC, ureteroscopia (URS) u otras opciones quirúrgicas. La cirugía abierta (más comúnmente, la nefrolitotomía anatómica) no debe ofrecerse como tratamiento quirúrgico de primera línea. Sin embargo, la cirugía abierta se puede considerar en circunstancias como con pacientes con una gran carga de cálculos, especialmente si la anatomía del sistema colector está muy distorsionada, en los que no se esperaría que un número razonable de procedimientos menos invasivos logran extraer el cálculo con éxito y para los pacientes con un cálculo de estruvita en un riñón que no funciona o funciona mal, especialmente si tiene una infección crónica, la nefrectomía es una opción de tratamiento razonable. La realización de cultivos intraoperatorios tiene un papel importante en el manejo de los cálculos de de estruvita ya que identificación del organismo productor de ureasa que causa la ITU superior y la formación de cálculos de estruvita es

importante para guiar la terapia antimicrobiana posoperatoria. Sin embargo, no existe evidencia de alta calidad ni acuerdo de consenso sobre el sitio óptimo para obtener un cultivo proveniente tanto de orina de la vejiga como directamente de la pelvis renal. El monitoreo postoperatorio se dirige a buscar fragmentos residuales a los 6 a 12 meses y control de ITU

- **Se desconoce la composición de los cálculos:** para un paciente con enfermedad de cálculos recurrentes (pero se desconoce el tipo de cálculo), es razonable suponer que el cálculo es oxalato de calcio o fosfato de calcio. En este contexto, ciertos trastornos asociados con la nefrolitiasis cálcica deben excluirse como posibles causas subyacentes. Aunque no se puede distinguir radiográficamente entre cálculos de oxalato de Ca y de fosfato de Ca, esto es menos importante, porque la evaluación será la misma para ambos tipos de cálculos. Sin embargo, si un paciente es formador recurrente de cálculos, debe quedar claro para el paciente y el urólogo tratante que se debe enviar un cálculo para su análisis, si es posible, del siguiente episodio de cálculos. La información sobre la composición de los cálculos permitirá recomendaciones de tratamiento más personalizadas. Si se desconoce la composición de los cálculos, los resultados de la orina de 24 horas y el cuadro clínico influirán en las recomendaciones de tratamiento para prevenir futuros episodios de cálculos:
 - **Calcio urinario alto:** Si el calcio urinario es más alto de lo deseado, se debe intentar reducir la concentración de calcio urinario (a menudo será necesario un diurético tiazídico).
 - **Citrato urinario bajo:** Si el citrato es bajo, complementar la ingesta de álcali (p. ej., citrato de potasio o bicarbonato de potasio) aumentará la excreción de citrato en la orina. Sin embargo, esto también elevará el pH urinario. Si la sal de calcio

predominante es el fosfato de calcio, que se forma más fácilmente en una orina alcalina, la suplementación con álcali como el citrato (que se metaboliza a bicarbonato en el cuerpo) puede acelerar la tasa de formación de cálculos. En este caso, el pH de la orina puede ser una guía útil. Si el pH de la orina es de 6,5 o superior, el uso de suplementos de citrato debe usarse con precaución.

- **Oxalato urinario alto:** Si hay oxalato urinario alto, primero se debe probar una dieta baja en oxalato. Los principales alimentos que se deben evitar son las espinacas, el ruibarbo, las papas y las almendras. Incluso si el calcio en la orina es alto, se debe considerar aumentar el calcio en la dieta o agregar un suplemento de calcio de venta libre con las comidas además de una dieta baja en oxalato si la dieta baja en oxalato por sí sola es insuficiente. Sin embargo, la cantidad de oxalato urinario que se deriva de la dieta es bastante variable; por lo tanto, si un paciente se adhiere a una dieta baja en oxalato con una ingesta adecuada de calcio y el oxalato en la orina no disminuye, entonces se puede eliminar la restricción más estricta de oxalato
- **Ácido úrico urinario alto:** Si hay Ac. úrico urinario alto, puede estar justificado modificar el estilo de vida (es decir, disminuir la ingesta de proteínas animales no lácteas y perder peso) para reducir la producción de Ac. úrico. Si las medidas dietéticas son insuficientes para reducir el Ac. úrico urinario, se debe considerar el alopurinol.
- **Volumen de orina bajo:** Si el volumen de orina es inferior a 2 litros en 24 horas, los pacientes deben aumentar su ingesta de líquidos con el objetivo de producir mínimo 2 litros urinarios por día de manera constante.

Referencias bibliográficas

1. Scales CD Jr SAHJSCUDIAP. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012.
2. Chewcharat A CG. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis.* 2021; 49(1).
3. Lieske JC RAKAWJBEMRMT. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(12).
4. Gary C Curhan MS. Kidney stones in adults: Epidemiology and risk factors. *Uptodate.* 2021.
5. Curhan GC TE. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008; 73(4).
6. Sorensen MD EBSKALLSNSM. Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: the study of osteoporotic fractures. *Journal Urology.* 2012; 187(4).
7. Bayomy O ZSWJCGVA. Disentangling the Relationships Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Calcium Physiology, and Risk for Kidney Stones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6).
8. Li X ZWLWYYDHCD. Outcomes of long-term follow-up of asymptomatic renal stones and prediction of stone-related events. *BJU.* 2019; 123(3).
9. Kobayashi T NKMKOK. Impact of date of onset on the absence of hematuria in patients with acute renal colic. *J Urology.* 2003; 170(4).
10. Qaseem A DPFMSMDTCGCotACoP. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):659. 2014; 161(9): p. 659.
11. MC. J. First Drug Approved for Rare Genetic Disorder Affecting Kidneys.. *JAMA.* 2021; 19(325).