

## **ESTUDIO BIOQUÍMICO DE LA PATOLOGÍA LITIASICA Y SU PREVENCIÓN MEDIANTE EL USO DE LAS AGUAS MINERO-MEDICINALES**

**M<sup>a</sup> Isabel ARÁNGUEZ ALONSO**

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. UCM.

**Sergio AVILA PADILLA**

Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### **RESUMEN**

La enfermedad litiasica consiste en la aparición de cálculos de distinta composición química en el riñón o en las vías urinarias.

El gran interés social que presenta esta enfermedad radica en su distribución mundial y en el gran sufrimiento que provoca el cólico renal, además de las graves consecuencias de esta enfermedad y de la peligrosidad de su intervención quirúrgica, situación que, hoy en día, se evita en muchos casos, gracias a la técnica de fragmentación del cálculo o litotricia. Aunque esta técnica no evita la aparición y desarrollo del cálculo, que está siempre provocada por desajustes fisiológicos de tipo bioquímico, que deben ser estudiados, a fin de intentar prevenir la aparición del cálculo.

Existen diversos factores que influyen en la distribución de la enfermedad litiasica, tales como el nivel socioeconómico y cultural de la población, la climatología, los hábitos dietéticos, etc.

Los factores climáticos son muy importantes, ya que se ha comprobado que, en los países con climas cálidos, la incidencia de cálculos es mucho mayor que en los países de climas fríos, debido probablemente a la situación de deshidratación que se produce y que sólo puede ser combatida con una adecuada ingesta de agua, en la que las concentraciones de distintos minerales se encuentren bien proporcionadas.

Los factores dietéticos son también relevantes, de hecho, en los países industrializados, con un alto nivel en el consumo de proteínas y grasas, aparece un alto índice de recidivas en la enfermedad litiasica, caracterizadas por la formación de cálculos de oxalato cálcico.

En general, casi todas las patologías litiasicas presentan bajos niveles en la concen-

tración de los inhibidores naturales de la precipitación mineral, que son, el ión citrato y el magnesio. Desde este punto de vista el consumo de agua mineral con adecuadas cantidades de magnesio y enriquecida con zumos de frutas cítricas, sería una buena recomendación para prevenir, en general, la enfermedad litíásica.

## **HISTORIA Y DEFINICIÓN**

La enfermedad litíásica consiste en la aparición de cálculos en el riñón ó en las vías urinarias.

Es una patología conocida desde los albores de la humanidad, ya que los comportamientos grupales y migratorios de distintas poblaciones han impuesto muchas veces regímenes dietéticos incompletos y deficiencias en la ingesta de líquidos, que han provocado el hecho de que esta enfermedad haya tenido una elevada prevalencia a lo largo de los tiempos. De hecho se han hallado cálculos urinarios en restos humanos del periodo Neolítico y cálculos de ácido úrico en diversos enterramientos precolombinos de Sudamérica.

La litiasis de origen séptico también es muy antigua, ya que se han encontrado cálculos de estruvita en vejigas urinarias de momias egipcias, que datan del año 4800 a.c., y en Mesopotamia, el código de Hammurabi, documenta diversos tratamientos para los cálculos de vejiga.

El gran interés social que presenta esta enfermedad, radica en su distribución mundial y en el gran sufrimiento que provoca el cólico renal, además de las graves consecuencias de esta enfermedad y de la peligrosidad de la intervención quirúrgica, situación que, hoy en día, se evita en muchos casos, gracias a la técnica de fragmentación del cálculo ó litotricia. Aunque esta técnica no evita la aparición y desarrollo del cálculo, que está siempre provocada por desajustes fisiológicos de tipo bioquímico.

Existen diversos factores que influyen en la distribución de la enfermedad litíásica, tales como el nivel socioeconómico y cultural de la población, la climatología, los hábitos dietéticos etc.

Los factores climáticos son muy importantes, de tal forma que, en algunos casos, como el de las tropas europeas combatientes en la Segunda Guerra Mundial, desplazadas por el Norte de Africa, se comprobó que la incidencia de litiasis era muy superior a la que podría haberse esperado en su lugar habitual de residencia, e incluso superior a la de la población local.

En Estados Unidos se llevó a cabo un estudio hace unos años, en el que se demostró

que en el Estado de Florida, existía un porcentaje mayor de cálculos en los meses más calurosos del año.

Los factores dietéticos son también relevantes, de hecho, en los países industrializados, con un elevado nivel de ingesta de proteínas y grasas, aparece un alto índice de recidivas en la litiasis oxalocálcica y un aumento continuo en la incidencia de este tipo de cálculos.

En los países musulmanes se ha constatado que durante el Ramadán (mes que varía cada año), época en la que la población no ingiere líquidos durante el día, la incidencia de litiasis es muy superior a la habitual del mismo mes en otros años.

## **DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD LITIÁSICA**

Esta enfermedad se manifiesta en la mayoría de los casos por una crisis de cólicos nefríticos pero, no es infrecuente que curse de forma totalmente asintomática. Puede ocurrir que los síntomas se presenten aislados y no tengan otras consecuencias ó por el contrario ser causa de alteraciones metabólicas que provoquen a largo plazo la destrucción del riñón.

De todos los pacientes litiasicos, alrededor de un 70% solventarán su problema sin actuación urológica directa, mediante la expulsión directa del cálculo. El 30% restante probablemente necesite actuación urológica.

Las manifestaciones clínicas de la litiasis renal son:

- El dolor del cólico nefrítico.
- La infección urinaria.
- Hematuria aislada ó asociada a proteinuria.
- Hipertensión arterial.
- Anuria calculosa.

El dolor del cólico nefrítico, se produce la mayoría de las veces como consecuencia de la obstrucción del ureter, ocasionando un dolor muy intenso, que se presenta normalmente de forma aguda.

La infección urinaria es el origen de muchas litiasis fosfocálcicas ó con cálculos de fosfato amónico magnésico, sobre todo en el caso de la mujer. Es necesario en caso de aparición de sedimento con bacteriuria asintomática, tratarla rápidamente, ya que si llega a alcanzar el riñón y produce la formación de un cálculo, es muy difícil eliminar el germen, con el grave peligro de que se origine un cálculo coraliforme que puede llegar a provocar pielonefritis y destruir el riñón por su elevada velocidad de crecimiento.

La hematuria macroscópica, es una manifestación muy aparatosa que aparece en la fase aguda de la obstrucción litiásica.

La presencia de proteinuria asociada a hematuria indica una grave obstrucción uretral ó pielonefritis crónica. En este caso el riñón comienza un proceso de deterioro que puede conducir a insuficiencia renal que puede desembocar en la necesidad de un tratamiento de diálisis renal.

La hipertensión arterial provocada por la obstrucción uretral causada por el cálculo, se traduce en un aumento del flujo sanguíneo renal, que a su vez aumenta la reabsorción tubular.

La anuria calculosa se produce cuando solo hay un riñón funcional y también en caso de obstrucción bilateral simultánea ó originada por septicemia. Esta alteración es una de las más graves urgencias nefrourológicas y requiere atención inmediata.

## **CONCEPTO DE CÁLCULO URINARIO**

Un cálculo es una concreción sólida formada en el aparato urinario. Tiene una composición química dependiente de una patología determinada, metabólica ó infectiva.

La litiasis urinaria y sus consecuencias, los cálculos urinarios, se han estudiado desde muy diversos puntos de vista, como puede ser el lugar donde se han enclavado y normalmente se han extraído. Desde esta perspectiva, los cálculos son denominados renales, coraliformes, uretrales y vesicales.

El concepto de cálculo urinario ha ido evolucionando con la aparición de las nuevas tecnologías, que han permitido clasificar la composición de los distintos cálculos, lo que ha influido en la definición de los mismos.

## **CÁLCULO SIMPLE, MIXTO Y RECIDIVANTE**

Los cálculos urinarios pueden ser simples ó puros, cuando en su composición solamente existe un compuesto orgánico ó mineral.

También existen cálculos mixtos, en los cuales se pueden encontrar distintas capas formadas por compuestos químicos diferentes. En los cálculos mixtos es siempre muy importante determinar cuál es el núcleo ó parte central del cálculo, porque es la composición

química de esta parte, la que nos va a indicar cual es el origen metabólico de la patología.

El concepto de cálculo recidivante se aplica al segundo cálculo que recibe el laboratorio de un mismo paciente. Hay algunos autores que solo consideran que hay recidiva en el caso de que la siguiente expulsión de un cálculo se produzca en un periodo inferior a cuatro años.

El porcentaje de recidivas halladas, varia entre un 60% y un 75% de todos los cálculos analizados. En general puede decirse que, en el periodo de catorce años siguiente a la emisión del primer cálculo, el 50% de los varones y el 30% de las mujeres habían tenido, una ó más recidivas.

## **FORMACIÓN DEL CÁLCULO**

La litogénesis es un fenómeno extracelular que se produce en el sistema colector urinario. El nivel de saturación urinaria de las sales calculígenas determinará que los cristales puedan formarse ó agregarse y crecer hasta formar un cálculo.

Debe existir cierto grado de supersaturación antes de que ocurra la precipitación. Este estado de supersaturación se denomina “zona metaestable”.

Una solución salina precipita homogéneamente cuando su concentración es superior a su constante (producto) de solubilidad e inferior a su producto de formación ó precipitación.

Cuando encontramos una solución en estado metaestable, ésta puede permanecer invariable mucho tiempo sin que aparezca precipitación. Sin embargo, si se añade alguna sustancia nucleante aparecerá una precipitación heterogénea (formación calculígena) seguida de crecimiento cristalino, aunque la concentración real se encuentre por debajo de la constante de formación.

Un factor importante en la aparición del cálculo es el contenido de agua en el organismo. La ingestión de líquidos actúa directamente sobre el producto iónico de las sales, disminuyendo la frecuencia de aparición del cálculo ó retrasando ésta en el tiempo.

En el caso del enfermo ocasional existen unas recomendaciones generales, en cuanto a aumentar la ingesta de líquidos, pero en el caso del enfermo crónico, se deberá indicar la toma de un tipo de agua u otro, en función del tipo de litiasis. En general, en determinadas áreas geográficas, en las que el agua de suministro municipal presenta gran dureza, sería aconsejable beber un determinado tipo de

agua mineral envasada.

Las aguas minerales que presentan un alto contenido en iones sulfato y magnesio, podrían acelerar el tránsito intestinal, con la consiguiente pérdida de agua e iones bicarbonato, lo que no sería aconsejable en el caso del enfermo litiasico.

Sin embargo en la litiasis fosfocálcica y úrica parecería adecuado ingerir aguas con un alto contenido en bicarbonato, siempre que no exista infección asociada.

Muchas veces la formación de cálculos, sobre todo los localizados en la vejiga, deben su aparición a gérmenes ureolíticos como *Proteus*.

### **CÁLCULOS IATROGÉNICOS**

Además del cálculo clásico, hay que tener en cuenta los cálculos iatrogénicos que pueden ser :

- De origen medicamentoso, bien porque el propio medicamento ó los metabolitos de él derivados formen el propio cálculo ó bien porque el medicamento interfiera alguna vía metabólica fisiológica.
- De origen exógeno, suelen ser formas calculosas sobre grapas, hilos de sutura quirúrgica, sondas uretrales, apósitos etc.

### **COMPOSICIÓN DE LOS CÁLCULOS**

Los cálculos urinarios tienen dos componentes fundamentales:

- Matriz orgánica compuesta generalmente por mucoproteínas, distintos azúcares y hexosaminas ( glucosa, galactosa, fucosa y manosa). En el caso de los cálculos infectivos, el porcentaje de materia orgánica es superior, sobre todo debido a la presencia de *Proteus* que es un germen ureolítico, que provoca una intensa alcalinización de la orina por liberación de amonio a partir de la descomposición de las moléculas de urea. Esto provoca un daño en las células de la mucosa y submucosa del urotelio, provocando una liberación de glucosaminglicanos que, en el caso de existir una calciuria suficiente, se mineralizarían rápidamente.
- Fase cristalina: Los compuestos químicos más frecuentes son los oxalatos de calcio que se presentan en dos cristalizaciones distintas que implican enfermedades diferentes en gravedad y grado de recidiva.

El oxalato cálcico monohidratado (Ox Ca (m)), presenta una estructura laminar en

capas alternas concéntricas de color claro y oscuro rodeando a una microestructura que puede ser de hidroxiapatita. Exteriormente, los cálculos son lisos, de color pardo en general y de consistencia dura. Esta sustancia cristaliza en el sistema monoclinico.

El oxalato cálcico dihidratado (Ox Ca (d)), presenta una apariencia cristalina espiculada, de color beige claro, con cristalización en el sistema tetragonal.

El ácido úrico puede presentarse en dos formas de cristalización: monoclinica, si es anhidro y ortorrómbica si aparece en forma dihidratada. Es característico el color amarillo ó amarillo-anaranjado de estos cálculos, aunque si el cálculo es muy antiguo puede presentar una superficie grisácea.

Los fosfatos son compuestos capaces de cristalizar de forma variable. Son de pequeño tamaño color blanquecino y consistencia blanda:

- El fosfato octocálcico (carboapatita), cristaliza en el sistema hexagonal.
- El fosfato bicálcico (brushita), cristaliza en el sistema monoclinico.
- El fosfocarbonato cálcico suele ir asociado a Ox Ca (m) ó Ox Ca (d) y puede presentar aspecto cerebroide.

Los cálculos de fosfato amónico magnésico (FAM) producidos por procesos infecciosos, suelen ser de gran tamaño, coraliformes, de color blanquecino ó gris sucio. Su consistencia es pulverulenta y contienen abundante materia orgánica. A veces se asocian con fosfocarbonato cálcico en capas sucesivas.

Algunos autores clasifican como de origen infeccioso a los cálculos de fosfato amónico magnésico (FAM), aunque en su interior contengan un pequeño núcleo de otro compuesto, siendo la infección consecuencia de la litiasis y no la causa de ésta.

Los cálculos de cistina, de origen metabólico y aparición muy temprana, presentan dos formas de cristalización: R y S. La forma rugosa ó cistina-R, está formada por prismas hexagonales perfectamente cohesionados. La forma lisa ó cistina-S, es la más frecuente y está formada por cristales irregulares de pequeño tamaño.

## **LITOTRICIA**

La extracción de un cálculo coraliforme, constituía hasta hace poco, una operación delicada y compleja que requiere un estudio radiológico previo y que tiene una alta

probabilidad de recidiva posterior.

Este hecho propiciaba el que, en ocasiones, se retrasara la intervención quirúrgica peligrosamente, incluso por el propio enfermo.

La aparición de la nefrolitotomía percutánea y sobre todo de la litofragmentación extracorpórea por onda de choque, constituye en la actualidad el tratamiento de elección de la litiasis del tracto superior.

De todas formas, no solamente es necesario eliminar el cálculo, sino que también es preciso llegar a un diagnóstico de la causa de la patología, para prevenir la recidiva. Por tanto, es necesario realizar un estudio analítico y un control metabólico periódico del paciente, que evitará en muchos casos las recidivas y facilitará la elección del tratamiento más eficaz.

## **ESTUDIO METABÓLICO**

El estudio metabólico debe comprender el análisis del conjunto de parámetros bioquímicos necesarios para determinar, cuáles son esas alteraciones que producen el cálculo urinario.

### **Situación metabólica de pacientes con cálculos de ácido úrico**

En estos pacientes, la uricemia (ácido úrico sérico) es siempre superior, con diferencia estadísticamente significativa, a la que presenta la población control de referencia, lo mismo se observa al comparar los datos de laboratorio de estos pacientes, con los que presentan otros pacientes con cálculos de otras composiciones químicas distintas.

Sin embargo, el pH de la orina de los pacientes con cálculos de ácido úrico, es siempre significativamente inferior al de los pacientes con cálculos de distinta composición.

En cuanto a la excreción de ácido úrico y citrato, las cifras siempre son inferiores y estadísticamente significativas, frente al control no litiasico.

Además, la calciuria siempre es inferior y la oxaluria superior a la de la población control de referencia.

Con respecto a las cifras de magnesio sérico, se observan aumentos significativos, con respecto a la población control y a las que presentan pacientes con otro tipo



de cálculos. Esto puede deberse a la utilización, por parte de estos pacientes, de antiácidos con magnesio.

La incidencia de litiasis úrica en países de climas calurosos, es muy alta, debido a la deshidratación y a la disminución de la diuresis, lo que propicia la acidificación de la orina.

En estos casos sería aconsejable la ingesta de aguas minerales ligeramente alcalinas, bicarbonatadas y con cantidades apreciables de citrato. A tal efecto, una marca comercial de agua mineral envasada, está añadiendo zumos de frutos cítricos, a un tipo de agua, que tiene una apreciable cantidad de iones bicarbonato. Por tanto, estaría reforzando así su acción beneficiosa en la prevención de los cálculos de ácido úrico.

### **Situación metabólica de los pacientes con cálculos de oxalato cálcico monohidratado (Ox Ca m)**

En general, los hombres presentan siempre una mayor probabilidad de padecer litiasis oxalocálcica, que las mujeres. Esta diferencia en la incidencia en la aparición de la patología litiásica entre el hombre y la mujer, podría tener una causa hormonal.

En el caso de la litiasis con cálculos de oxalato cálcico monohidratado, se observa: Hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria e hipocitraturia.

También existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de excreción urinaria (orina de 24 horas) de oxalato, que son superiores a los de la población de referencia, mientras que la excreción de citrato está fuertemente reducida frente a la de la población de referencia.

Los valores de calciuria en estos pacientes no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto al control, que sí aparecen en los pacientes litiásicos con cálculos de oxalato cálcico dihidratado y en la población control.

Sin embargo, los valores de calcemia en los pacientes con cálculos de oxalato cálcico monohidratado, son mayores significativamente, frente a los de la población control, no siendo significativos, respecto a los de los pacientes con cálculos de oxalato cálcico dihidratado.

Las recidivas de la litiasis con formación de cálculos de oxalato cálcico monohidratado, siguen un patrón totalmente distinto del que siguen las recidivas de los pacientes

con cálculos de oxalato cálcico dihidratado, lo que sugiere que se podría tratar de dos patologías diferentes.

### **Situación metabólica de los pacientes con cálculos de oxalato cálcico dihidratado**

Los pacientes con cálculos de oxalato cálcico dihidratado presentan hipercalcemia elevada y también hiperoxaluria significativamente elevada, respecto a la población control. La citraturia tiene valores medios inferiores a los de la población no litiasica.

Los valores de la fosfaturia son superiores en estos pacientes, a los que presentan otras personas con distintos tipos de cálculos.

En estos pacientes aparece una gran disminución de los dos principales inhibidores de la precipitación de sales para formar cálculos: El citrato y el magnesio.

Este hecho, unido al exceso en la concentración de calcio, favorece el que la patología litiasica, derive hacia la formación de cálculos de fosfato cálcico.

### **Situación metabólica de los pacientes con cálculos de fosfato amónico magnésico (FAM)**

Este tipo de patología litiasica es de origen infeccioso y ha sido muy importante por sus consecuencias quirúrgicas hasta hace una década, cuando se generalizó el uso de la litotricia y la aplicación de antibióticos más específicos y eficaces contra los gérmenes causantes de la formación de estos cálculos.

Estos avances han conseguido que, en la actualidad, este tipo de litiasis sea cada vez menos frecuente.

En estos pacientes es característica la enorme disminución de la citraturia, posiblemente debido a la degradación bacteriana del citrato.

Existe también, una alteración significativa de la oxaluria, que es significativamente mayor de la que presenta la población control.

En este caso, el pH de la orina siempre es alcalino. Este tipo de litiasis se produce, fundamentalmente, por infecciones provocadas por bacterias urealíticas, tales como, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, etc.

Los parámetros porcentuales urinarios son significativamente inferiores, frente a

los de la población de referencia, con respecto a: Los valores, tanto séricos como urinarios, de magnesio, calcio, ácido úrico, fósforo inorgánico y citrato. Probablemente, este hecho sea debido a que la diuresis, es más elevada en los pacientes con litiasis infectiva.

Este tipo de litiasis es, en general, una patología añadida, en la que los niveles de calciuria son bajos, por tanto, el catión que forma la sal que da origen al cálculo, es el producto de la acción de la ureasa bacteriana sobre la urea: El ión amonio.

Si en algún caso, existiera un incremento de la calciuria, se podría incorporar el fosfocarbonato cálcico, al cálculo formado, a causa de la elevada hipocitraturia que causa la infección bacteriana.

En este caso, la ingesta de agua minero-medicinal recomendada sería, la de un agua poco alcalina, sin gas y con una concentración baja de calcio, sin embargo, sería muy aconsejable añadir citrato al agua en forma de zumos de frutas cítricas, ya que de esta forma, se consigue, también administrar vitamina C, siempre muy útil para reforzar las defensas del organismo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- CIFUENTES-DELATTE L. 1984. "Composición y estructura de los cálculos urinarios" Salvat Ed.
- DAUDON M. 1989. "Méthodes d'analyse des calculs et des cristaux urinaires. Classification morpho-constitutionnelle des calculs". En: LITHIASE URINAIRE (Flammarión Medicine-Sciences (Ed.) Paris: 35-113.
- EMBON O.M., ROSE G.A., ROSENBAUM T. 1990. "Cronic dehydration stone disease" Br. J. Urol. 66: 357-362.
- GAULT M.H., LONGERICH L.L., CRANE G., COOPER R., DOW D., BEST L., STOCKALL E., BROWN W. 1995. "Bacteriology of urinary tract stones" J. Urol. 153: 1164-1170.
- GOLDWASSER B., WEINERTH J.L., CERSON C.C. 1986. " Calcium stone disease: an overview" J. Urol. 135: 1-9.
- GOULD N., HALLSON P.C., KASIDAS G.P., SAMUELL C.T., WEIR T.B. 1995. "Rapid computer asisted infrared analysis of urinary calculi using photoacoustic detection" Urol. Res. 23(1): 63-69.
- HESSE A., SIENEN R. 1997. "Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease" World J. Urol. 15(3): 165-171.
- JOUAL A., RAIS H., RABII R. 1997. "Epidemiology of urinary lithiasis" Ann. Urol. Paris 31(2): 80-83.
- KHAN S., HACKETT R.L. 1993. "Role of organic matrix in urinary stone formation; and ultraestructural study

of cristal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones" J. Urol. 150:239.

MASAI M., ITO H., KOTAKE T. 1995. "Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion on urinary oxalate excretion in calcium renal stone formers" B.J. Urol. 76(6): 692-696.

PACK C.Y., RESNICK M., PREMINGER G.M. 1997. "Ethnic and geographic diversity of stone disease" Urology 50(4): 504-507.

THOMAS J., THOMAS E., FOMPEYDIE D., ARVIS G., ZERBIB M., BENASSAYAG E., FLAM T., DEBIE B. 1995. "Lithiase urinaire de brushite. Particularites cliniques, biologiques, Radiologiques, evolutives et therapeutiques". J. Urol. Paris 101(3): 139-152.

VELA NAVARRETE R. 1996. "Corynebacterium urealyticum ó la historia de un descubrimiento anunciado" Actas Urol. Esp. 20(3): 201-202.

VILA R., BARCELÓ P. 1992. "Análisis y estructura de los cálculos renales" En: UROLITIASIS: METODOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA Rousand A., Barceló P. Pulso Ediciones Barcelona: 23.