



iUNiCS

Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut



Govern
de les Illes Balears
Conselleria de Salut i Consum

LITIASIS DE OXALATO CÁLCICO MONOHIDRATO PAPILAR Y DE DIHIDRATO: ESTUDIO COMPARATIVO DE FACTORES DE RIESGO

Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS)
Programa de Doctorado en Ciencias Biosociosanitarias

Tesis doctoral
Carlo Rakso Bonarriba Beltrán

Directores
Dr. Félix Grases Freixedas
Dr. Enrique Pieras Ayala

Palma de Mallorca, Enero de 2014

Directores de la Tesis Doctoral

Dr. Felix Grases Freixedas
Catedrático de Química Analítica
Universitat de les Illes Balears

Dr. Enrique Pieras Ayala
Médico Adjunto de Urología
Hospital Universitario Son Espases

Memoria presentada por:

Carlo Rakso Bonarriba Beltrán
Licenciado en Medicina y Cirugía
para aspirar el grado de Doctor por la Universitat de les Illes Balears

CERTIFICACIÓN DE LOS DIRECTORES

El Dr. Félix Grases Freixedas, Catedrático de Química Analítica de la Universitat de les Illes Balears, y el Dr. Enrique Pieras Ayala, Médico adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases.

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado “*Litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y de dihidrato: estudio comparativo de factores de riesgo*”, constituye la Memoria presentada por Carlo Rakso Bonarriba Beltrán para aspirar al grado de Doctor, habiendo sido realizada bajo nuestra dirección y que reúne, a nuestro juicio, los requisitos exigidos para la obtención del grado mencionado.

Dr. Felix Grases Freixedas
Catedrático de Química Analítica
Universitat de les Illes Balears

Dr. Enrique Pieras Ayala
Médico Adjunto de Urología
Hospital Universitario Son Espases

Palma de Mallorca. Enero de 2014.

DEDICATORIA

A mi madre,
por su estímulo constante y por haber hecho posible que llegue hasta aquí.

A mi padre,
por su ejemplo y empeño en que este trabajo viera la luz.

A mi hermano,
por su constante apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A todos los adjuntos que integran el servicio de Urología del Hospital Universitario Son Espases, por sus enseñanzas, dedicación a los pacientes y por su apoyo para la realización de este trabajo.

A todos los miembros del laboratorio de Investigación de Litiasis renal por la ayuda prestada para el análisis cristalográfico de los cálculos renales y del potencial redox urinario.

Al Dr. Felix Grases y al Dr. Enrique Pieras por su orientación y dirección en la realización de esta tesis.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Introducción general	21
1.2 Cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar y oxalato cálcico dihidrato....	26
1.3 Mecanismo general de formación y tipos de cálculo de oxalato cálcico monohidrato papilar	27
1.4 El fitato y el citrato: Su influencia en la formación de cálculos renales	31
1.4.1 Fitato extracelular: Estudios en humanos	31
1.4.2 El fitato como modulador de las calcificaciones biológicas	32
1.4.3 Fitato y litiasis renal.....	35
1.4.4 El ácido cítrico como inhibidor de la cristalización en el tratamiento de la litiasis renal	36
1.5 Estrés oxidativo y litiasis urinaria.....	38
1.5.1 Daño celular mediado por Radicales libres (RI).....	39
1.5.2 Defensa natural contra los radicales libres	39

1.5.3 Alteraciones renales asociadas con estrés oxidativo.....	40
1.5.3-1 Alteraciones glomerulares	40
1.5.3-2 Alteraciones túbulo-intersticiales	41
1.5.3-3 Alteraciones endoteliales	42
2. OBJETIVOS	47
2.- Objetivos.....	47
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
3.1 Historia clínica, hábitos dietéticos, actividad profesional	51
3.1.1 Profesiones de riesgo para la formación de litiasis.....	53
3.1.2 Alimentación.....	53
3.2 Estudio cristalográfico del cálculo urinario	53
3.3 Estudio metabólico-bioquímico de la orina y sérico de plasma	56
3.4 Índice de masa corporal y síndrome metabólico.....	58
3.5 Estudio del potencial oxidación - reducción (redox) en muestras de orina	59
3.6 Análisis estadístico.....	60
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
4.1 Pacientes	63

4.2 Resultados	75
4.2.1. Bioquímica urinaria	75
4.2.2 Bioquímica sanguínea.....	88
4.2.3 Antecedentes familiares de litiasis renal.....	90
4.2.4 Enfermedades asociadas	91
4.2.5 Alimentación. Ingesta de alimentos ricos en fitato	96
4.2.6 Profesiones con riesgo de exposición a sustancias tóxicas.....	97
4.2.7 Sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico.....	98
4.2.8 Potencial oxidante-antioxidante (redox) en orina (mV)	99
4.3 Discusión global	100
5. CONCLUSIONES	113
5. Conclusiones	113
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
7. ANEXOS.....	139
Anexo 1	141
Cuaderno de recogida de datos	141
Anexo 2.....	145

Enfermedades autoinmunes	145
Anexo 3	149
Tablas de excreción urinaria en orina 24 horas (mg) ..con ácido en cálculos COMp y COD	149
Anexo 4	155
Tablas de concentración (mg/dL) urinaria en cálculos COMp y COD.	155
Anexo 5	159
Tablas de bioquímica sanguínea en cálculos COMp y COD	159
Anexo 6	163
Tablas de potencial redox urinario	163
ÍNDICE DE TABLAS	165
ÍNDICE DE FIGURAS.....	173

1. Introducción

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La litiasis renal representa un serio problema de salud por su elevada prevalencia, entre el 1 y el 14%, dependiendo del área geográfica y de las condiciones socio-económicas de la población⁽¹⁾. Esta elevada prevalencia comporta un gasto socio-económico muy importante, cifrado en 1,8 billones de dólares en Estados Unidos en 1993⁽²⁾. En Alemania se ha observado en la última década un aumento en la incidencia del 0,54% hasta el 1,47%, alcanzando una prevalencia del 4,7%⁽³⁾. En España la media de incidencia de la urolitiasis es del 0,73% y la de prevalencia es del 5,06%⁽⁴⁾. En Baleares la prevalencia de la litiasis renal alcanza el 14%⁽⁵⁾. Además de esta elevada prevalencia hay que destacar la alta recurrencia y persistencia de la enfermedad litiásica, de alrededor del 50% a 5-10 años⁽⁶⁾. Cuando estamos ante una patología de tan alta prevalencia y recurrencia, y que conlleva tan alto gasto económico, resulta sumamente interesante conocer aquellos factores de riesgo o causas que puedan explicar la formación de los cálculos, con el objetivo de poder adecuar mejor los recursos que disponemos a la prevención y tratamiento, y así poder cambiar la evolución de la enfermedad.

Los primeros estudios realizados sobre la composición de los cálculos urinarios fueron publicados antes del año 1800, por Scheele y Bergman, al identificar un cálculo de ácido úrico; pero fue Heller, en el año 1860, el primero en describir una clasificación para la investigación química de los cálculos urinarios basada en el color, la dureza y las reacciones químicas realizadas directamente sobre el material seco a estudio⁽⁷⁾. Posteriormente, Prien, en el año 1947, realiza una clasificación de cálculos urinarios con utilidad clínica al encontrar una relación entre patogénesis, estructura y composición de los cálculos, pero sin correlacionarlo con la bioquímica urinaria⁽⁸⁾. Finalmente, con la aparición de la microscopía electrónica, aparecen nuevos estudios acerca de la

micromorfología de los cálculos renales; es así, que en el año 1993, Daudon y cols. establecen la primera clasificación de los cálculos renales relacionando la etiología con los parámetros bioquímicos de la orina⁽⁹⁾.

En el año 2001, Grases y cols., tras analizar y estudiar 2500 cálculos, publican una clasificación nueva en 10 grupos atendiendo a la micromorfología, a la composición química mayoritaria y minoritaria; en ella se describe las alteraciones bioquímicas urinarias más frecuentes asociadas a cada tipo de cálculo, y se establece una hipótesis del mecanismo de formación para cada grupo (Tabla 1 y 2)⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

En esta clasificación, atendiendo a la micromorfología e independientemente de la composición química, los cálculos renales se pueden clasificar en cálculos formados sobre la pared renal (papilares), y los cálculos desarrollados en una cavidad renal (de cavidad). Los cálculos papilares presentan un punto de unión a la pared renal claramente distinguible, contrariamente a lo que ocurre con los de cavidad (Figura 1)⁽¹⁰⁾.

Atendiendo a la composición química mayoritaria se observa que los cálculos más frecuentes son los de oxalato cálcico dihidrato (33,8%), principalmente relacionados con hipercalciuria y con un pH urinario > 6. Los cálculos de oxalato cálcico monohidrato (COM) se encuentran en un porcentaje similar a los de oxalato cálcico dihidrato (COD), pero deben dividirse en dos grupos: papilares (12,9%) y no papilares o de cavidad (16,4%). Estos cálculos se asocian con un déficit de inhibidores de cristalización de oxalato cálcico (36% de los papilares y 47% de los no papilares presentan hipocitraturia), y un pH urinario >6 cuando la hidroxapatita está presente (58%) o un pH urinario <5,5 cuando el ácido úrico está presente (82%)⁽¹⁰⁾.

Tabla 1. Tipos de cálculos renales. Porcentaje.

TIPO DE CÁLCULO	%
Cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilares	12,9
Cálculos de oxalato cálcico monohidrato no papilares	16,4
Cálculos de oxalato cálcico dihidrato	33,8
Cálculos mixtos de hidroxapatita y oxalato cálcico dihidrato	11,2
Cálculos infecciosos de estruvita	4,1
Cálculos de hidroxapatita	7,1
Cálculos de brushita	0,6
Cálculos de ácido úrico anhidro	3,3
Cálculos de ácido úrico dihidrato	4,0
Cálculos de cistina	1,1

Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A, Ramis M. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Archivos Españoles de Urología. 2001, 54; 9 (861-871).⁽¹⁰⁾

Tabla 2. Tipos de cálculos renales y su relación con los parámetros urinarios litogénicos.

COM p: Calcium oxalate monohydrate papillary

COM u: Calcium oxalate monohydrate unattached (formed in renal cavities)

COD: Calcium oxalate dihydrate

COD/HAP: Calcium oxalate dihydrate/hydroxyapatite mixed

HAP: Hydroxyapatite

STR: Struvite infectious

BRU: Brushite

UA: Uric acid

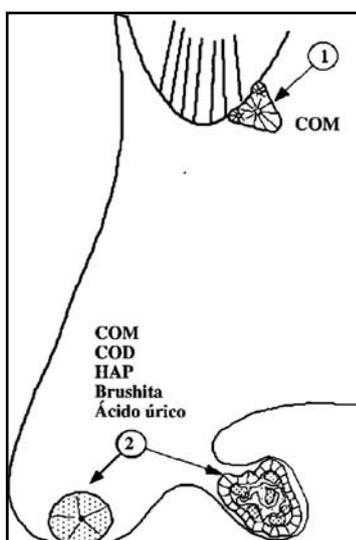
COM/UA: Calcium oxalate/uric acid mixed

Urinary Lithogen Factor	Values of potentially lithogenic urinary biochemical parameters	Type of renal calculi	Dietary recommendations
pH	< 5.5	COM u UA COM/UA CYS	Decrease habitual consumption of: • Animal protein Increase habitual consumption of: • Citrus juices • Soft-drinks • Citric acid rich beverages
pH	> 6.0	COM p COM u COD HAP COD/HAP BRU	Decrease habitual consumption of: • Vegetarian diet • Citrus juices • Soft-drinks • Citric acid rich beverages
Calcium	>170 mg/L female: >250 mg/24 h male: >300 mg/24 h	COD HAP COD/HAP	Increase habitual consumption of: • Water intake (> 2 l/day) Decrease habitual consumption of: • Sodium • Animal protein Control: • Vitamin D consumption • Calcium supplements

Urinary Lithogen Factor	Values of potentially lithogenic urinary biochemical parameters	Type of renal calculi	Dietary recommendations
Oxalate	> 40 mg/24 h	COM p COM u	Decrease habitual consumption of: • Oxalate rich foods • Ascorbic acid rich foods (vitamin C intake greater than 2 g/day)
Citrate	< 350 mg/24 h	COM p COM u COD HAP COD/HAP	Increase habitual consumption of: • Citrate rich foods • Citric acid rich beverages
Phytate	< 1 mg/24 h	COM p COM u COD BR	Increase habitual consumption of: • Phytate rich foods
Urate	> 650 mg/ml female: > 600 mg/24 h male: > 800 mg/24 h	UA COM/UA	Decrease habitual consumption of: • Purine rich foods • Alcoholic drinks

Grases Felix, Costa-Bauza Antonia, Prieto Rafael. Renal litiasis and nutrition. Nutrition Journal. 2006; 5: 23.⁽¹¹⁾

Figura 1. Representación esquemática del riñón y localización de los cálculos anclados-papilares (1) y no anclados-caliz inferior o cavidad con baja eficacia urodinámica (2).



Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A, Ramis M. Tipo de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Archivos Españoles de Urología. 2001, 54; 9 (861-871).⁽¹⁰⁾

1.2 Cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilar y oxalato cálcico dihidrato

El oxalato cálcico puede cristalizar en tres formas: Monohidrato, dihidrato o trihidrato. En los cálculos renales solamente se han encontrado las formas de monohidrato y dihidrato. El monohidrato es la única forma termodinámicamente estable, consecuentemente su formación es estimulada por las altas temperaturas, tal como se ha demostrado en condiciones experimentales. Para obtener las formas de trihidrato, son requeridas bajas temperaturas⁽¹²⁾. Cerca del 70% de litiasis urinarias están formadas por oxalato cálcico, de las cuales la mitad tiene como primer componente de su fase de cristalización al oxalato cálcico monohidrato y la otra mitad tiene al oxalato cálcico dihidrato como su principal componente. Los cristales de oxalato cálcico dihidrato son termodinámicamente inestables y son lentamente transformados a cristales estables de COM cuando entran en contacto con la orina (Figura 2, 3)⁽¹³⁾.

Figura 2 a-c. Microscopia electrónica de barrido. Imágenes de cristales de COM.

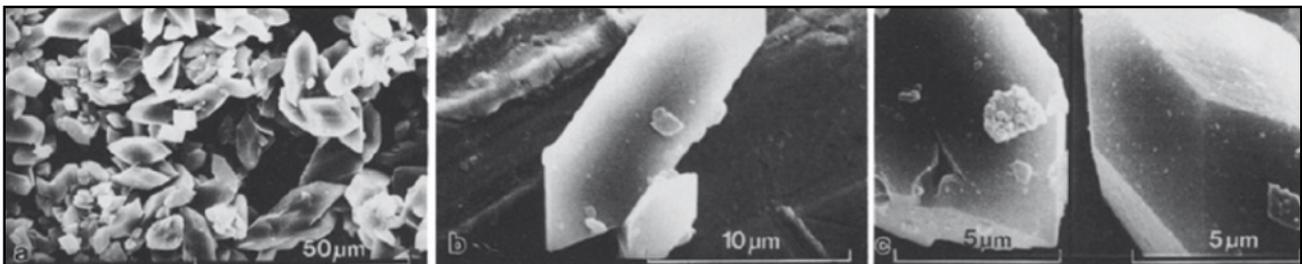
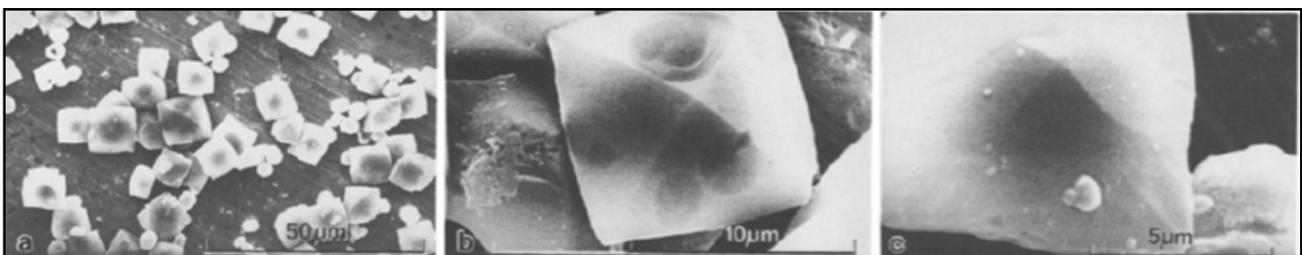


Figura 3 a-c. Microscopia electrónica de barrido. Imágenes de cristales de COD.



La producción de oxalato cálcico dihidrato bipyramidal puro es difícil. Según lo postulado por Ackermann, una alta relación de Ca^{+2} /oxalato (evitando elevadas supersaturaciones), elevada fuerzas iónicas, la presencia de citrato y las bajas temperaturas (4°C), favorecen su producción. La presencia de fosfato coloidal favorece la formación de cristales de COD. Además, la presencia de fosfato como nucleante

heterogéneo probablemente aumente la formación de cristales de COD. El estudio de la influencia del pH en la formación de cristales de COD, en presencia de fosfato, demuestra que la producción de grandes cantidades de cristales va acompañada de pH de 7,2. A valores elevados de pH, aparecen cristales de COD con deformidades, y con valores bajos de pH fueron de pequeño tamaño. El tamaño de la partícula de fosfato disminuye con el pH⁽¹⁴⁾.

De todo lo anteriormente expuesto podemos deducir que los cálculos de oxalato cálcico monohidrato probablemente estén relacionados con un déficit de citrato (déficit inhibitorio). Por otro lado, los cálculos de oxalato cálcico dihidrato pueden estar relacionados con hipercalciuria y niveles normales de citraturia, y probablemente, precipitaciones simultáneas de fosfato⁽¹²⁾.

1.3 Mecanismo general de formación y tipos de cálculo de oxalato cálcico monohidrato papilar

Los cálculos de COM se pueden dividir claramente en 2 tipos: cálculos de COM papilares (COMp), con un sitio detectable de adhesión a la papila renal (aproximadamente el 13% de las litiasis urinarias) y los cálculos de COM con un sitio no detectable de adhesión al epitelio renal, que se desarrollan en cavidades renales (aproximadamente el 16% de las litiasis urinarias)⁽¹³⁾.

Los primeros informes de lesión prelitiasica en la papila renal sugieren que la calcificación de hidroxiapatita de la papila renal es el nido del cálculo de COMp, resultando en la lesión de la capa del epitelio papilar por la placa de hidroxiapatita (HAP)⁽⁸⁾. Queda incierto el momento y la causa del inicio de estas calcificaciones; en algunos pacientes estas calcificaciones han sido encontradas en la membrana basal del Asa de Henle⁽¹⁵⁾. No obstante, no todos los cálculos papilares están asociados con estas placas⁽¹³⁾.

De acuerdo a la microestructura del cálculo, (localización y tipo de microcomponente) se pueden deducir aspectos importantes de su mecanismo de formación. El cálculo COMp tipo I consiste en un pequeño cálculo en donde una zona columnar de cristales de COM empieza a desarrollarse en la zona cóncava en estrecho contacto con el tejido

papilar (Figura 4)⁽¹⁵⁾. Este tipo de cálculo esta asociado con los depósitos subepiteliales laterales de HAP. El COM tipo II corresponde a un cálculo con un corazón de HAP localizado dentro o cerca a la zona cóncava. El tipo III consiste en un cálculo que se desarrolla en la punta de la papila y en la zona cóncava contiene HAP, tejido calcificado y túbulos calcificados. Finalmente, el tipo IV consiste en cálculos papilares, en donde el corazón, situado cerca a la zona cóncava estuvo formado exclusivamente por cristales de COM y materia orgánica (Figura 5 y 6)⁽¹⁵⁾.

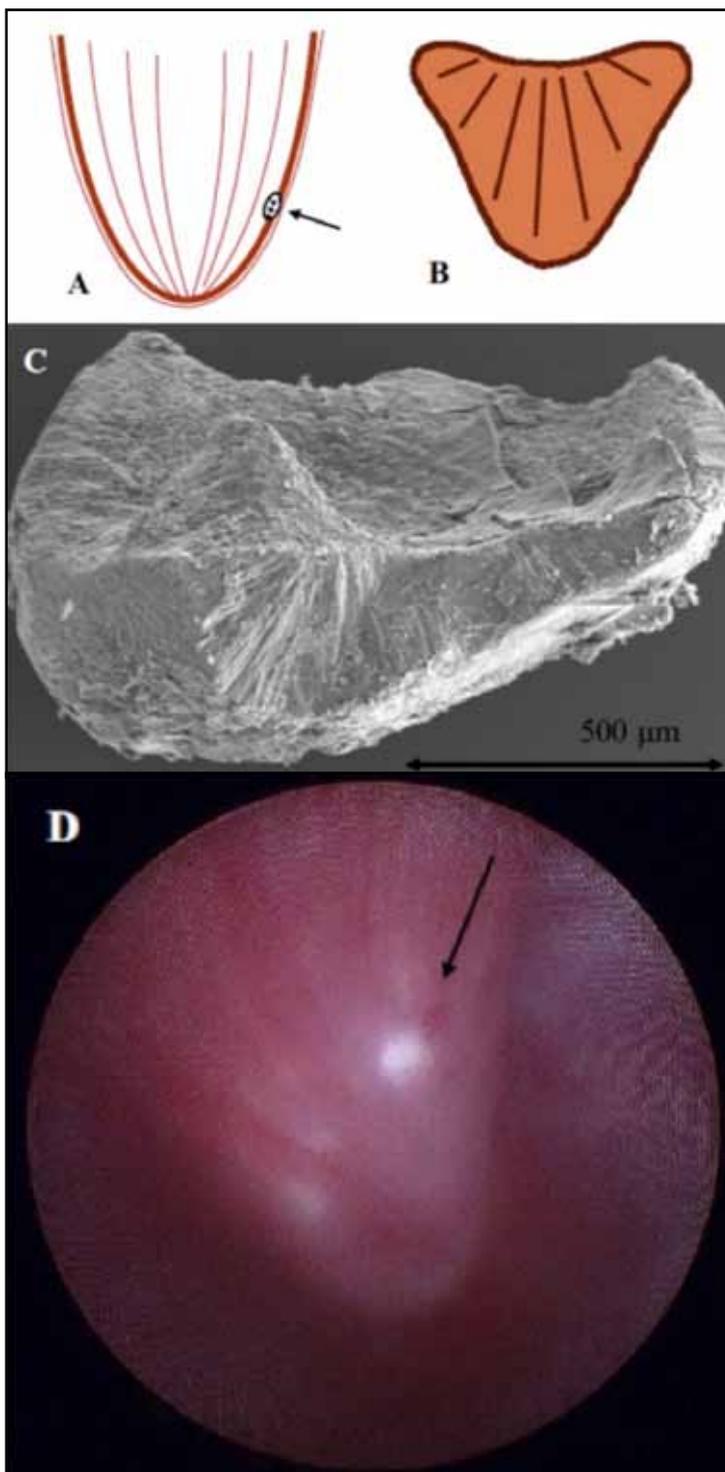
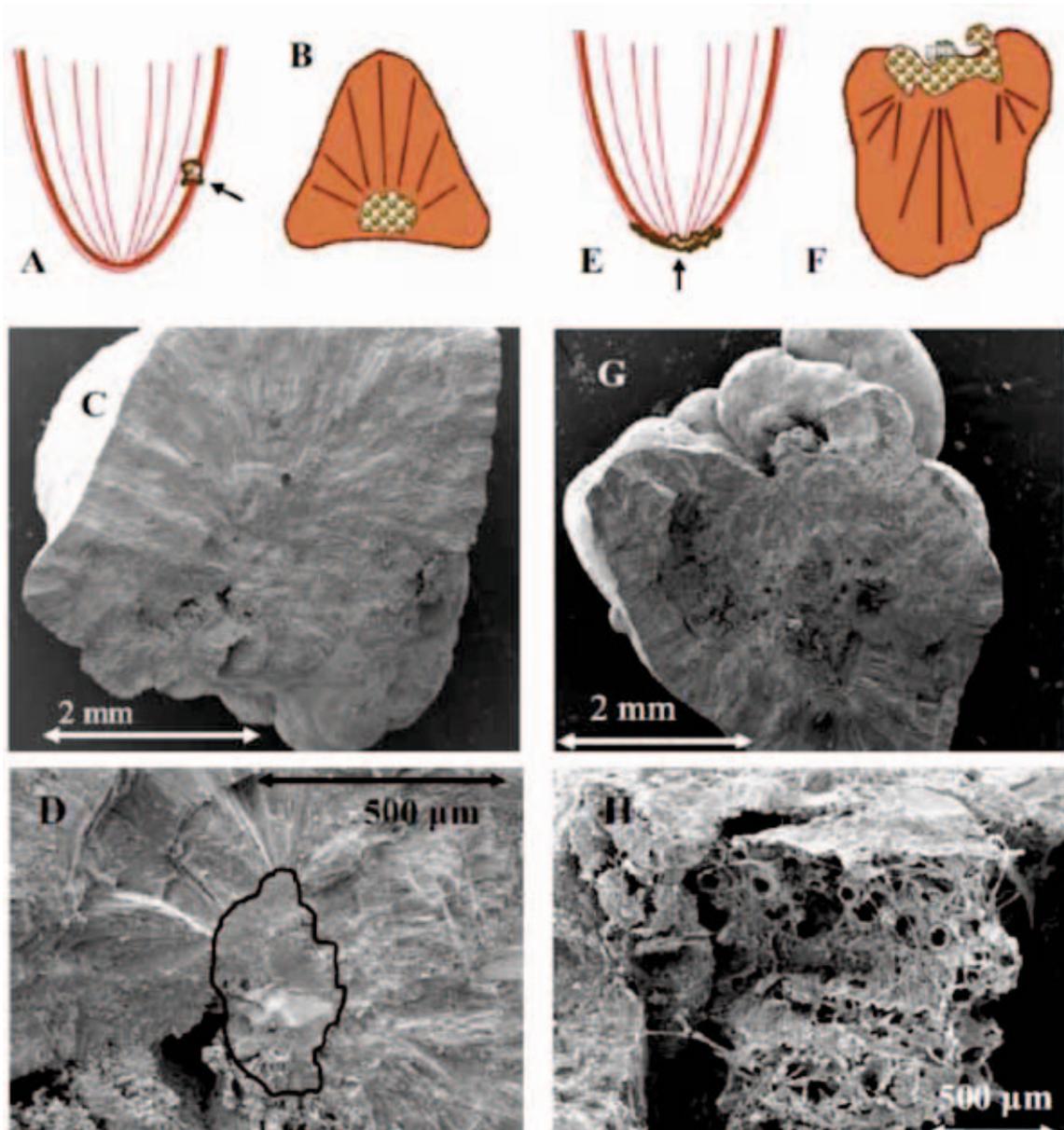


Figura 4. Cálculo papilar tipo I, correspondiente a un pequeño cálculo en donde los cristales de COM empiezan su desarrollo directamente en la zona cóncava, en estrecho contacto con el tejido papilar. (A) Representación esquemática de la localización de la calcificación intrapapilar de hidroxiapatita. (B) Esquema representativo estructural. (C) Sección del cálculo renal. (D) Depósito subepitelial lateral de hidroxiapatita (imagen endoscópica intraoperatoria) en un paciente con COM papilar.

Figura 5. Cálculo COM papilar que corresponde a un cálculo con un corazón de hidroxiapatita. En el tipo II (A-D), el corazón está localizado en la zona cóncava o cerca a la zona cóncava. (A) Representación esquemática de la localización de la calcificación de hidroxiapatita. (B) Representación esquemática estructural. (C) Sección del cálculo renal. (D) Detalle del corazón de hidroxiapatita localizado cerca del punto de anclaje a la papila. En el tipo III (E-H), el cálculo se desarrolla en la punta de la papila. En la zona cóncava puede ser identificada hidroxiapatita, tejido calcificado, y túbulos calcificados. (E) Representación esquemática de la punta de la papila calcificada/necrosada. (F) Esquema representativo estructural. (G) Sección renal del cálculo. (H) Detalle del punto de anclaje a la papila renal, en donde los túbulos renales calcificados pueden identificarse.



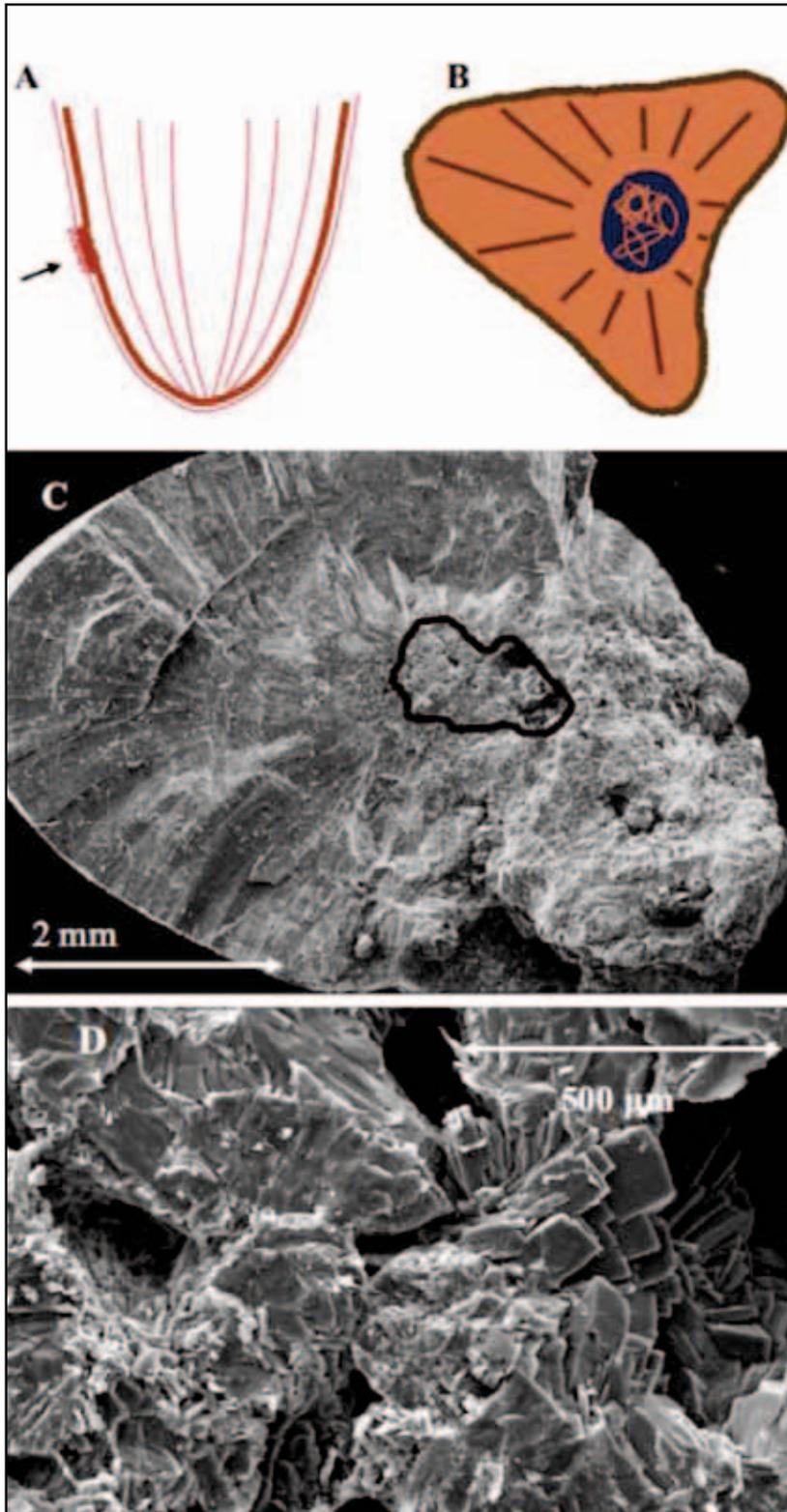


Figura 6. Cálculo COM papilar Tipo IV, en donde el corazón esta situado cerca a la zona cóncava esta formado por cristales de COM y materia orgánica.

(A) Representación esquemática de localización de la lesión por fuera de la capa epitelial que cubre la papila renal. **(B)** Representación esquemática estructural. **(C)** Sección del cálculo renal. **(D)** Detalle del corazón formado por cristales de COM y materia orgánica.

1.4 El fitato y el citrato: Su influencia en la formación de cálculos renales

El descubrimiento del fitato (ácido myo-inositol/ hexafosfato) data de 1855-1856, cuando Hartig reportó por primera vez pequeñas partículas en varias semillas de plantas, similares en tamaño a los granos de fécula de la patata⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

El fitato, la sal del ácido fítico, está extensamente distribuido en el reino vegetal, y sirve como un depósito de fósforo y minerales, y contiene un 75% del total de fósforo de los frutos secos⁽¹⁸⁾.

Por décadas el fitato ha sido considerado un antinutriente, ya que durante el tránsito gastrointestinal podría inhibir la absorción de algunos elementos traza y minerales. Todo ello, bajo ciertas circunstancias dietéticas, podría llevar a déficits de calcio, hierro y zinc⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

Sin embargo, en los últimos 20 años se han observado propiedades beneficiosas del fitato como antioxidante y anticancerígeno⁽²¹⁾. También se ha descrito su acción inhibitoria de la cristalización de las sales de calcio, y por lo tanto, en la prevención de la formación de litiasis renal a través de la dieta. Por último, hay que destacar sus efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa sanguínea y el colesterol sérico⁽²²⁾⁽²³⁾. Estos resultados han reavivado la discusión sobre los fitatos y otros inositol fosfatos en la nutrición y salud humanas.

1.4.1 Fitato extracelular: Estudios en humanos

El consumo de una dieta libre de fitatos en humanos, como ocurre en modelos animales, disminuye significativamente la excreción urinaria de fitato⁽²⁴⁾. Así, en un estudio en el que los voluntarios recibieron una dieta pobre en fitato durante 15 días, los niveles de fitato encontrados en orina fueron de 3 a 5 veces menor ($0.106 \pm 0.015 \mu\text{M}$) que los niveles encontrados con una dieta normal de fitato ($0.393 \pm 0.045 \mu\text{M}$). Los máximos niveles en plasma de fitato después de la ingesta de una dosis de 1400 mg de fitato (como sal dodecasódica) se obtuvieron después de 4 horas. La excreción de fitato urinario fue similar para las tres diferentes dosis y fórmulas administradas a los voluntarios

que recibieron dieta pobre en fitato⁽²⁵⁾. Como en animales de experimentación, parece ser que existe una cantidad máxima de ingesta sobre la cual no ocurre incremento de la absorción. Cuando esto lo extrapolamos a un humano de aproximadamente 70 kg, la ingesta mínima para obtener una máxima absorción se calculó en 1463 mg de fitato por día, y fue independiente del tipo de fitato consumido. Cuando los voluntarios, que recibieron dieta pobre en fitatos durante 15 días, retornaron a una dieta normal en fitato, los niveles urinarios de fitato se incrementaron continuamente hasta valores normales transcurridos 16 días. Durante cada período hubo una clara correlación entre las concentraciones plasmáticas y urinarias, de manera que un incremento de las excreciones urinarias corresponden a valores séricos elevados⁽²⁵⁾.

Otro estudio con diferentes condiciones del estómago antes de la administración de fitato (estómago vacío, vacío con agente alcalinizante y estómago lleno), demostró que no hubo diferencias en los niveles de excreción de fitato entre las tres condiciones diferentes a las 8 horas de la ingesta. Esto sugiere que la absorción de fitato se lleva a cabo independientemente del estado del estómago, y que la absorción de fitato también se produce durante el tránsito intestinal en pequeños porcentajes (datos no publicados); además, si los suplementos de fitato se consumen para mantener los niveles óptimos de fitato, éstos se alcanzarán independientemente de que se ingieran durante o entre comidas.

1.4.2 El fitato como modulador de las calcificaciones biológicas

La formación de litiasis renal es dependiente de la solubilidad de las sales de calcio en la orina. La solubilidad, el contenido máximo de calcio en disolución a determinadas temperaturas, es un equilibrio dinámico (termodinámico), que es independiente del tiempo. Principalmente, depende de la estabilidad del cristal y la de los correspondientes solutos. La solubilidad puede estar también afectada por la composición de la disolución, principal fuerza iónica, debido a su influencia en la reactividad (potencial químico) de los solutos. Cuando un sistema contiene un alto contenido de soluto, superior a la correspondiente solubilidad (sistema saturado), el sistema se mantiene en un estado inestable (sobresaturado) y tarde o temprano, tiene que evolucionar a condiciones estables (equilibrio termodinámico), a través de la cristalización del exceso de soluto. Precisamente, la fuerza que conduce al proceso de cristalización es la diferencia

entre las condiciones de equilibrio (solubilidad) y las actuales. El mecanismo general de la formación de cristales simples puede ser explicado como el resultado de la combinación de dos etapas independientes: nucleación y crecimiento cristalino. El tiempo necesario para generar un cristal, principalmente depende de la naturaleza del cristal, la supersaturación de la solución, la presencia de partículas sólidas (los llamados nucleantes heterogéneos) y la concentración de inhibidores de la cristalización. Estos últimos son sustancias que debido a su estructura, interfieren en los procesos de cristalización⁽²⁶⁾.

La orina está siempre sobresaturada con respecto al oxalato de calcio, y dependiendo de los valores de pH, está sobresaturada con respecto al ácido úrico (pH < 5,5) o fosfato de calcio (pH > 6,0). A pesar de esto, el proceso de cristalización no patológico solamente se lleva a cabo en situaciones biológicamente controladas, como la formación de huesos y dientes. No obstante, la cristalización patológica no controlada también es frecuente; por ejemplo, en tejidos calcificados asociados al cáncer, calcificación en el sistema cardiovascular, calcificaciones de tendones, calcificaciones de las glándulas salivales, cálculos renales, etc.

La cuestión es, ¿porqué la cristalización no ocurre indistintamente en todos los fluidos humanos y solamente aparece puntualmente en determinadas situaciones patológicas?. La respuesta es clara; hay cuatro aspectos principales que deben ser considerados para explicar la cristalización patológica:

- (a) Sobresaturación más alta que en las condiciones usuales de una sustancia, y/o
- (b) la presencia de nucleantes heterogéneos (inductores de cristalización), y/o
- (c) déficit de inhibidores de la cristalización , y/o
- (d) fallo del sistema inmune.

Los inhibidores de la cristalización actúan retrasando la cristalización de sustancias sobresaturadas, evitando la cristalización antes de la renovación del correspondiente fluido, o permitiendo que el sistema inmune elimine los desechos celulares (inductores

de cristalización) o calcificaciones incipientes⁽²⁷⁾. Es conocido desde los años 1930 que la presencia de moléculas como los polifosfatos pueden actuar evitando calcificaciones en tuberías y calderas, a través de la inhibición de la cristalización de las sales de calcio, como el carbonato de calcio. Sin embargo, el uso de compuestos como reguladores naturales de la calcificación bajo condiciones fisiológicas fue descrito en 1960. Durante esa década, Fleisch⁽²⁸⁾, mostró que el pirofosfato (un polifosfato) está presente en la sangre y la orina, y puede prevenir la calcificación enlazándose a la HAP. Sin embargo, estudios en modelos animales demostraron que el pirofosfato puede inhibir la calcificación ectópica en vasos sanguíneos y riñones solamente cuando es inyectado en lugar de ingerido. La administración oral causa hidrólisis de esta molécula, por lo tanto inactivación del pirofosfato. Por este motivo, Fleisch inició la búsqueda de análogos más estables. Así, descubrió los bisfosfonatos, un grupo de polifosfatos que mostró una alta afinidad por la HAP, y previno la calcificación, tanto in vitro como in vivo, incluso siendo administrado oralmente a animales⁽²⁹⁾.

Los inhibidores de la cristalización se unen al núcleo o a las caras del cristal e interrumpen el desarrollo del mismo. Su absorción sobre las caras del cristal pueden también inhibir su disolución. Por este motivo, los bisfosfonatos pueden inhibir la disolución de cristales de HAP y la resorción ósea⁽³⁰⁾. Además, otros estudios, tanto experimentos in vitro como ensayos clínicos, han mostrado que los bifosfonatos inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos⁽³¹⁾⁽³²⁾.

Es bien conocido que las proteínas son activas en la modulación de la calcificación en mamíferos. Estas proteínas pueden estimular o inhibir la habilidad de los macrófagos para destruir los depósitos de HAP (actividad osteoclástica)⁽³³⁾⁽³⁴⁾. Una característica común de estas proteínas implicadas en la calcificación es que muestran alta afinidad por los iones de calcio. Estas proteínas incluyen osteopontina, osteoprotegerina y osteocalcina⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾. Todas han mostrado alguna actividad inhibidora de la cristalización, sin embargo, solamente bajo condiciones in vitro⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Además, estas proteínas tienen actividad promotora de la calcificación debido a su capacidad como nucleantes heterogéneos⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾. Estudios recientes demuestran que el mayor rol modulador de calcificación de estas proteínas es regular la actividad osteoclástica/ osteoblástica⁽⁴¹⁾.

Recientemente, se ha demostrado *in vitro*, que la acción ejercida por el fitato como inhibidor de la cristalización de sales de calcio (oxalato y fosfato)⁽⁴²⁻⁴⁵⁾, es similar a la actividad que presentan los bisfosfonatos.

1.4.3 Fitato y litiasis renal

El fitato se encuentra presente en la orina en concentraciones similares a las que en estudios *in vitro* han demostrado una importante capacidad inhibidora⁽⁴⁶⁾. La concentración urinaria de fitato depende de la ingesta en la dieta⁽⁴⁷⁾. Esto demuestra el potencial efecto terapéutico del fitato en el tratamiento y prevención de la litiasis cálcica renal.

Se han estudiado los efectos del fitato en el desarrollo de la urolitiasis en modelos animales usando etilenglicol⁽⁴⁸⁾. En el grupo de ratas tratadas con fitato, el número de calcificaciones en la papila y la cantidad total de calcio en el tejido papilar fue significativamente menor comparado con el grupo control tratado exclusivamente con etilenglicol.

Estudios recientes han mostrado que el fitato está presente en la orina, y que sus niveles normales oscilan entre 0.5 y 3 mg/L (0.75-4.5 μ M)⁽⁴⁶⁾. Las concentraciones urinarias de fitato observadas en formadores activos de cálculos de oxalato cálcico es significativamente menor que la encontrada en gente sana⁽²⁴⁾. La ingesta diaria de fitato a través de la dieta reduce significativamente el riesgo de desarrollar litiasis cálcicas en humanos⁽²⁴⁾⁽⁴⁹⁾. Así, se desarrolló un estudio clínico con 36 formadores activos de litiasis de oxalato cálcico con riesgo urinario positivo de desarrollar litiasis. En un subgrupo de 19 formadores de cálculos, el riesgo urinario de desarrollar litiasis cálcicas fue reevaluado después de 15 días. El otro grupo de 17 formadores de cálculos fue tratado con fitato (120mg de fitato/día como sal de magnesio-calcio) durante 15 días y posteriormente, el riesgo litiásico urinario fue reevaluado. Los resultados obtenidos mostraron que mientras los parámetros litogénicos urinarios no se modificaron por la ingestión de fitato, el riesgo urinario de desarrollar litiasis cálcicas disminuyó significativamente, demostrando una eficacia terapéutica interesante en la disminución del riesgo de desarrollar litiasis cálcicas debido a su actividad como inhibidor de la cristalización. El riesgo urinario de desarrollar litiasis cálcicas se determinó usando un test especialmente desarrollado y validado para este propósito⁽⁴⁹⁾.

Durante un período de 8 años un estudio prospectivo examinó la asociación entre factores dietéticos y el riesgo de litiasis renales sintomáticas en 96.245 participantes mujeres. El estudio demostró que una alta ingesta en la dieta de fitato disminuye el riesgo de formación de cálculos renales, por lo que una dieta con adecuada ingesta de fitato puede ser una forma nueva y segura de prevenir la formación de litiasis renales⁽⁵⁰⁾.

Es importante remarcar que el fitato se utilizó inicialmente en el tratamiento de la hipercalciuria. Así, en 1958 Henneman⁽⁵¹⁾, usó altas dosis de fitato (8.8 g/día) en el tratamiento de pacientes formadores de litiasis con hipercalciuria. Sin embargo, el objetivo y la base de este tratamiento fue claramente diferente al basado en el uso del fitato como inhibidor de la cristalización. Las altas dosis de fitato suministradas a los pacientes con hipercalciuria tenían por objetivo formar complejos no solubles en el tracto gastrointestinal para prevenir la absorción de calcio de la dieta, y subsecuentemente, disminuir la excreción urinaria de calcio. Sin embargo, el nuevo propósito del tratamiento actual busca incrementar la excreción urinaria de fitato, incrementando la capacidad inhibitoria de la cristalización de sales calcio urinario (oxalato y fosfato).

Consecuentemente, los estudios in vitro e in vivo, resultan claramente indicativos de que el fitato juega un rol importante como inhibidor de la cristalización de las sales de calcio en los fluidos biológicos, y constituye una alternativa válida en el tratamiento y prevención de la litiasis renal de oxalato cálcico e hidroxapatita.

1.4.4 El ácido cítrico como inhibidor de la cristalización en el tratamiento de la litiasis renal

Los únicos inhibidores de la cristalización que actualmente se comercializan para el tratamiento médico de la urolitiasis son el ácido cítrico y el ácido fítico, motivo por el cual se discutirá a continuación el papel que desempeña el citrato en la prevención de la urolitogénesis.

El citrato es uno de los inhibidores de la cristalización más estudiados⁽⁵²⁾. Es también un hecho aceptado por muchos autores que los formadores de cálculos eliminan diariamente menor cantidad de citrato que los controles sanos⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾. Aunque el desarrollo de la terapéutica con citrato es relativamente reciente, sus orígenes se remontan a épocas

anteriores; así, Sir Astley Cooper ya prescribía en 1826 un preparado a base de citrato potásico para el tratamiento de cálculos renales que probablemente eran de ácido úrico. El empleo reglado del citrato potásico en la profilaxis de la litiasis renal no se inicia sin embargo hasta 1985, año en el que la Food and Drug Administration de Estados Unidos de América, aprueba el tratamiento con citrato potásico de pacientes con nefrolitiasis recidivante⁽⁵⁵⁾.

El efecto del citrato sobre la calculogénesis hay que atribuirlo a la combinación de tres aspectos diferentes. Por una parte, el metabolismo celular del citrato conduce a la formación de ion bicarbonato que, como consecuencia de sus características básicas, provoca un consumo de protones (H⁺) a nivel plasmático, lo que conduce a una disminución en la excreción de los mismos y por tanto, a una elevación del pH urinario. Como es bien conocido, el ácido úrico se insolubiliza para valores de pH urinario inferiores a 5,5. De esta manera, la elevación del pH urinario provocada por el ácido cítrico puede evitar la formación o redissolver los cálculos de ácido úrico y también evitar la formación de cristales de ácido úrico, que podrían actuar como nucleantes heterogéneos muy efectivos del oxalato cálcico, induciendo a la formación de este tipo de cálculos. Esta elevación del pH urinario debe controlarse cuidadosamente, porque si alcanza a valores próximos a 7, puede insolubilizar diferentes fosfatos cálcicos (brushita, hidroxiapatita) que, o bien pueden formar cálculos por sí mismos, o actuar también como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico.

Un segundo efecto protector del citrato sobre la calculogénesis hay que atribuirlo a su capacidad para formar complejos solubles con el ion Ca²⁺. La formación de estos complejos en la orina implica una disminución de la cantidad de ion calcio que se encuentra libre en este medio (del orden del 20%), y como consecuencia, disminuye la sobresaturación (fuerza impulsora de la cristalización) de cualquier compuesto insoluble de dicho ion en orina, sea oxalato o fosfato. Evidentemente, esta reducción es tanto más marcada cuanto mayor es la concentración de citrato y menor la de calcio, de manera que para relaciones citrato/calcio elevadas puede llegar a ser importante.

Finalmente, el tercer efecto del citrato sobre la calculogénesis hay que atribuirlo a su efecto inhibitor de la cristalización de los oxalatos y fosfatos cálcicos. De hecho, la capacidad inhibitor de los citratos sobre las sales cálcicas mencionadas no es muy

enérgica, pero considerando que puede excretarse en concentraciones elevadas, esta acción inhibitoria puede llegar a ser notable, sobre todo al actuar como inhibidor de la nucleación homogénea de los fosfatos y de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico, ya que estas etapas son cruciales en la formación de los correspondientes cálculos.

Las dosis terapéuticas recomendadas varían entre 20 y 100 mEq/día y han demostrado una importante eficacia en el tratamiento de la litiasis renal asociada a acidosis tubular renal, en la litiasis cálcica hiperuricosúrica y pH urinario inferior a 5,5, y en la hipocitraturia-hipercalciuria. Como ya se ha señalado, durante el tratamiento con citrato es muy importante un control estricto del pH urinario para evitar valores demasiado elevados que induzcan la precipitación de fosfatos cálcicos⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾.

1.5 Estrés oxidativo y litiasis urinaria

El estrés oxidativo describe un estado de daño causado por las especies reactivas de oxígeno (EROs). Estas moléculas derivan del metabolismo del oxígeno y existen en todos los organismos aeróbicos. La mayoría son subproductos de reacciones normales y esenciales, como la generación de energía mitocondrial y las reacciones de detoxificación catalizadas por el sistema P450. Entre los factores externos se incluyen las infecciones por bacterias, hongos y virus. Algunas enzimas intracelulares establecen un mecanismo de defensa contra el daño producido por EROs : superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, que descomponen el radical superóxido en H_2O_2 y éste, en H_2O y O_2 . Por otra parte; los sistemas no enzimáticos (vitaminas y polifenoles), y los sistemas auxiliares, donde destacan la glutatión reductasa y antioxidantes extracelulares como la transferrina y deferoxamina, son capaces de reaccionar con los radicales libres, anulando su efecto.

Existen evidencias que implican a las EROs, como mediadores primarios en la patogénesis del daño renal producido por procesos isquémicos, tóxicos y reacciones antígeno anticuerpo. Las EROs producen lipoperoxidación de las membranas y organelos celulares, especialmente en el túbulo proximal, generando daño de la integridad celular y alteración de la capacidad de transporte celular y la producción de energía. Además,

hay un daño microvascular mediado por citoquinas del tipo proinflamatorias y lesiones morfológicas con alteración de la permeabilidad y la hemodinamia glomerular⁽⁵⁶⁾.

1.5.1 Daño celular mediado por Radicales libres (RI)

Los radicales libres de oxígeno se forman durante el metabolismo normal, en la fosforilación oxidativa mitocondrial, ya que el oxígeno molecular (O₂) es el último aceptor de electrones. Estos RI son altamente reactivos y tienen una vida media de escasos microsegundos. Por lo tanto, en un inicio, es muy poco probable que un RI formado en la mitocondria pueda dañar el DNA celular, pues su radio de acción es muy corto (30Å para el radical hidroxilo). Los RI pueden actuar como oxidantes (robando un electrón) o como reductores (donando el electrón no apareado). Esto permite que se generen reacciones en cadena, extendiéndose una reacción que en un principio fue localizada. Cuando dos RI reaccionan entre sí puede formar una molécula estable. Esta parece ser la razón por la cual termina una reacción en cadena.

Los RI reaccionan con todas las biomoléculas, pero la reacción más estudiada es la que se produce con las cadenas laterales de ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de membrana, produciéndose la peroxidación lipídica de estos ácidos grasos que da lugar a alteraciones estructurales y funcionales de la membrana celular y posterior lisis⁽⁵⁷⁾. Además, los RI pueden reaccionar con proteínas produciendo oxidación de enzimas que tienen grupos sulfhidrilos inactivándolas; con los glúcidos produciendo depolimerización de los polisacáridos, y con los ácidos nucleicos, causando mutación o rotura de las hebras de DNA.

1.5.2 Defensa natural contra los radicales libres

La célula presenta mecanismos de defensa contra el daño producido por los RI, como por ejemplo, el evitar el acúmulo excesivo de hierro y cobre; estos metales de transición pueden tener varios números de oxidación y ser origen de radicales libres como en la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson⁽⁵⁸⁾.

La superóxido dismutasa es una enzima que participa en las defensas intracelulares y que se encuentra en la mitocondria y el citoplasma. Transforma el radical superóxido

en peróxido de hidrógeno. Este peróxido puede ser metabolizado por dos enzimas, la glutatión peroxidasa, única enzima humana que contiene selenio⁽⁵⁹⁾ y que oxida el glutatión, reduciendo de esta forma el peróxido de hidrógeno; y la catalasa, que por su parte descompone el H_2O_2 en H_2O y O_2 .

El tocoferol, presente en las membranas celulares y las LDL circulantes actúa deteniendo la reacción en cadena iniciada por RI . Como parte de estos sistemas antioxidantes extracelulares hay que destacar también a la transferrina, la lactoferrina, flavonoles, etc.

1.5.3 Alteraciones renales asociadas con estrés oxidativo

El estrés oxidativo representa un punto de convergencia del mecanismo del daño renal provocado por nefropatías resultantes de muy diversas etiologías. Así, la lesión que puede sufrir el riñón expuesto a isquemia, a agentes nefrotóxicos o infecciosos, como también a obstrucciones de la vía urinaria, se asocia a predominio pro-oxidante respecto a las defensas antioxidantes. Los lípidos de las membranas de las células renales son un blanco frecuente del ataque de los agentes pro-oxidantes, ocasionando la peroxidación de éstos. Esta lipoperoxidación afecta también la membrana basal y el epitelio de los órganos, por lo que puede afectar las funciones de transporte en el túbulo renal.

Estudios con animales han demostrado el rol del estrés oxidativo en la fisiopatología de la litiasis renal. Sin embargo, el efecto de los antioxidantes en la formación de la litiasis renal es aún poco conocido. En un estudio en el National Health and Nutrition Examination Survey, se encontró que los niveles de alfa-caroteno, beta-caroteno y beta-criptoxantina fueron significativamente más bajos en los pacientes con litiasis renal, mientras que en los pacientes con niveles altos de éstos, se observó una prevalencia menor de litiasis renal⁽⁶⁰⁾.

1.5.3-1 Alteraciones glomerulares

La afectación glomerular se debe a la acción de las EROs sobre las células mesangiales y endoteliales⁽⁶¹⁾. El glomérulo es más sensible que el túbulo proximal a la lesión oxidativa⁽⁶²⁾, por lo que se podría esperar que una terapia antioxidante resulte en

un efecto protector para el glomérulo. Estudios en modelos animales nefrectomizados mostraron que la administración de alfa-tocoferol disminuía la glomerulosclerosis⁽⁶³⁾.

Estudios *in vitro* han demostrado que la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por las células mesangiales podría activar la vía apoptótica tanto de células endoteliales como mesangiales, así como el efecto protector de los antioxidantes⁽⁶⁴⁾. Por otra parte, las LDL nativas estimulan de una manera dosis dependiente la proliferación de las células mesangiales⁽⁶⁵⁾.

El papel de las LDL nativas en la producción de estrés oxidativo ha sido claramente establecida, siendo la presencia de una cantidad excesiva de LDL un factor de daño glomerular. Este daño puede ser directo o indirecto, debido a que la oxidación de LDL es a su vez inducida por la infiltración leucocitaria. Así mismo, el estrés oxidativo puede estar involucrado en otras lesiones inflamatorias glomerulares causadas por una serie de mediadores, incluyendo citoquinas y quemoquinas, las cuales provocan la activación de leucocitos, producción de EROs y un incremento del daño glomerular⁽⁶⁶⁾.

Estas moléculas también podrían ser producidas por células renales, tales como células mesangiales y endoteliales, células epiteliales del túbulo proximal y fibroblastos intersticiales⁽⁶⁷⁾.

1.5.3-2 Alteraciones túbulo-intersticiales

En la insuficiencia renal crónica existe aparición de macromoléculas en el espacio urinario debido a que se pierde la selectividad del epitelio glomerular. El epitelio del túbulo renal es expuesto a daño por especies químicas como LDL oxidasas⁽⁶⁸⁾, metales de transición⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾, hemoglobina y mioglobina⁽⁷¹⁾, o drogas potencialmente nefrotóxicas⁽⁷²⁾. La exposición de las células tubulares a LDL oxidasas podría resultar en daño túbulo-intersticial debido a la inducción de un ambiente pro-oxidante⁽⁷³⁾. La acumulación de macrófagos en el espacio intersticial de la corteza juega un papel importante en la patogenia de la lesión tubular y desarrollo de fibrosis en la progresión de la enfermedad renal crónica⁽⁷⁴⁾. Los macrófagos infiltran el intersticio del epitelio tubular debido a que éste tiene una posición anatómica característica, y produce citoquinas quimiotácticas, quemoquinas y otros mediadores inflamatorios. Las EROs inducen la expresión de

genes de estos mediadores en las células de epitelio tubular, dando como resultado el reclutamiento de leucocitos⁽⁷⁵⁾. En el túbulo renal, la expresión de quemoquinas, como la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1, MCP-3, proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1), y del gen activador de células T-3 (TCA3), precede la producción de un infiltrado rico en monocitos, macrófagos y linfocitos T de acuerdo a modelos experimentales de nefritis aguda tubulointersticial⁽⁷⁶⁾.

La respuesta vía NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que ocurre en el epitelio de las células tubulares, puede ser inhibido por varios antioxidantes. La inhibición de NF- kB mediada por quercetina se asocia a la disminución de los niveles transcripcionales de moléculas tanto pro-inflamatorias (IL-1, TNF-alfa, MCP-1, MCP-2) como antiinflamatorias (TGF-beta e IL-10) en las células del túbulo proximal⁽⁷⁶⁾.

1.5.3-3 Alteraciones endoteliales

Las EROs se han asociado con la proliferación de las células musculares lisas del endotelio vascular y el desarrollo de hipertensión⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾. Existen datos acerca de que el riñón presenta mayor protección ante la lesión oxidativa que el corazón, debido a que el riñón ante el ataque de las EROs, incrementa el potencial antioxidante, y disminuye el daño oxidativo que provoca la hipertensión renovascular, respuesta que no presenta el corazón⁽⁷⁷⁾.

Los efectos de las EROs en las funciones vasculares, principalmente en la vasodilatación, son mediadas por el óxido nítrico (NO). El NO tiene una vida media corta e interactúa eficientemente con grupos sulfidrilo de proteínas, heme-proteínas y EROs. El incremento de la producción vascular de superóxido puede provocar una reducción en la biodisponibilidad del NO e impediría la relajación del endotelio⁽⁷⁸⁾.

La fuente de producción vascular de anión superóxido en animales es el endotelio, las células musculares lisas del endotelio, y los fibroblastos de la adventicia. La angiotensina II también puede estimular la producción de superóxido por las células del endotelio y del mesangio⁽⁷⁹⁾ a través de la activación de la NADPH-oxidasa. El incremento del

superóxido extracelular aumentaría su afinidad por NO, siendo eliminado rápidamente mediante su conversión en peroxinitrito⁽⁸⁰⁾.

El peroxinitrito es reconocido como potente oxidante de un amplio número de moléculas biológicas y mediador de la toxicidad del NO. Sin embargo, su acción parece depender del ambiente biológico, lo que generaría nuevamente NO en presencia de grupos tioles⁽⁸¹⁾.

La liberación de NO juega un papel importante en la regulación de la vasculatura renal. De acuerdo a esto, se esperaría una modulación de esta respuesta con la administración de antioxidantes (por remoción de superóxido y/o radicales peroxinitrito). Algunos antioxidantes, tales como los flavonoles del té, han mostrado reversión de la disfunción endotelial. Finalmente, estudios recientes utilizando modelos de animales, han demostrado que diversos antioxidantes de origen vegetal (flavonoides y otros polifenoles, etc), ejercen un importante papel en la prevención y el desarrollo de calcificaciones intrapapilares inducidas por hiperoxaluria (generada por etilenglicol)⁽⁸²⁻⁹⁰⁾.

2. Objetivos

OBJETIVOS

2.- Objetivos

Los objetivos de esta tesis doctoral se encuentran dentro los objetivos generales del laboratorio de investigación en litiasis renal de la Universidad de las Islas Baleares (UIB), de establecer las bases moleculares e identificar los factores etiológicos implicados en la formación de los distintos tipos de cálculos renales.

En esta tesis se estudiarán particularmente los de oxalato cálcico monohidrato papilar (COMp), cuyo mecanismo de formación es todavía poco conocido, y por tanto, uno de los que ofrece mayor dificultad para ser tratado con éxito, y se caracteriza por tener una micromorfología distinta a los demás. También se profundiza en el conocimiento y etiología del cálculo de oxalato cálcico dihidrato (COD); atendiendo a su micromorfología se sugiere un mecanismo de formación distinto para los cálculos de COMp y de COD, por lo que alguna de las condiciones que favorecen la formación de estos cálculos deben ser distintas.

Una de las hipótesis etiológicas diferenciales en ambos grupos es el papel que puede desempeñar el estrés oxidativo. Actualmente, se desconoce la relación existente entre la capacidad oxidante-antioxidante de una orina con el desarrollo de los distintos tipos de litiasis, especialmente de la litiasis COMp. Para ello, evaluamos la capacidad antioxidante de la orina mediante la determinación del potencial redox, utilizando un electrodo combinado de platino/calomelanos.

Al tener la litiasis un origen multifactorial, es importante valorar también la participación de otros factores (antecedentes familiares, actividad profesional, enfermedades asociadas, hábitos dietéticos) en ambos tipos de litiasis.

El estudio de todos estos factores, así como su comparación en ambos grupos, constituye el objetivo fundamental de este trabajo.

3. Material y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio incluye 60 pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y de oxalato cálcico dihidrato, con o sin historia previa de litiasis renal. Se distribuyen en dos grupos: 30 pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y 30 pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato. Se consideraron cinco intervalos de edad entre los dos grupos de pacientes: 10-35, 36-44, 45-53, 54-63 y 64-92. Los intervalos de edad fueron elegidos para obtener tamaño de grupos homogéneos. Los pacientes fueron seleccionados inmediatamente después del análisis del cálculo en el laboratorio de investigación de litiasis renal (Instituto Universitario de Investigación de Ciencias de la Salud-IUNICS). En estos 60 pacientes se realiza una historia clínica detallada, análisis del cálculo renal, bioquímica de orina de 24 horas, potencial oxidación-reducción (redox) en orina y bioquímica de sangre. Cada paciente firmó un consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (nº IB1963/12PI).

De todos los pacientes se recogieron los siguientes datos:

3.1 Historia clínica, hábitos dietéticos, actividad profesional

En la historia clínica se detallan: edad, sexo, antecedentes familiares y personales previos de litiasis renal, antecedentes médicos y quirúrgicos, alimentación y actividad profesional de riesgo para litiasis renal. (**Cuaderno de recogida de datos: Anexo 1**)

Entre los antecedentes médicos se describe cualquier patología que pueda estar en relación con el objetivo de estudio, por ejemplo:

1. Hipertensión arterial: (Presión sistólica mayor o igual a 140mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos tomas distintas o bajo tratamiento farmacológico antihipertensivo).

2. Diabetes mellitus (glicemias mayores de 115 mg/dl en ayunas o en tratamiento con hipoglicemiantes).

3. Enfermedades vasculares (accidente vascular cerebral, infarto agudo de miocardio).

4. Insuficiencia renal crónica

5. Cáncer

6. Hipercolesterolemia (niveles plasmáticos de colesterol mayor de 220 mg/dl o bajo tratamiento médico con fármacos para disminuir niveles de colesterol).

7. Enfermedades intestinales, cirugía intestinal previa.

8. Hiperuricemia (niveles plasmáticos de ácido úrico mayores de 7 mg/dl o bajo tratamiento hipouricemiante).

9. Índice de masa corporal elevado (IMC >25 kg/cm²)

10. Enfermedades autoinmunes⁽⁹¹⁾ (Anexo 2):

Específicas de órgano: Anemia perniciosa, atrofia gástrica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, miastenia de Lambert-Eaton, miastenia gravis, mixedema primario, neuropatías, oftalmía simpática, pénfigo vulgar, síndrome de Goodpasture, síndrome de Miller-Fisher, tiroiditis de Hashimoto, uveítis.

Multiorgánicas o sistémicas: Artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, esclerodermia, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y su variedad

Enfermedad de Devic, espondiloartropatía, fibromialgia, fiebre reumática, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido o Síndrome de Hughes, polimiositis y Dermatomiositis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmune, sarcoidosis, síndrome de fatiga crónica, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, vitíligo.

3.1.1 Profesiones de riesgo para la formación de litiasis

Para el presente estudio se han considerado profesiones de riesgo a todas aquellas que están expuestas a la inhalación de sustancias tóxicas en general: albañiles por la inhalación de polvos de construcción, agricultores y jardineros por su exposición a pesticidas, cocineros por su exposición constante al calor, pintores por su exposición a productos tóxicos y todas aquellas profesiones en contacto con productos de limpieza y desinfección. Así mismo, profesiones sometidas a estrés continuado, como pilotos de aviación y médicos.

3.1.2 Alimentación

Para valorar los hábitos alimenticios de los pacientes realizamos una encuesta de alimentación, en la que se asigna un valor numérico para cada tipo de alimento según el número de veces que ingiere dicho alimento con una frecuencia semanal. De tal forma que se le pregunta al paciente ¿Cuántas veces a la semana consume los siguientes alimentos?. Cuando el enfermo contesta nunca (se le asigna el valor 0), 1-2 días a la semana (se le asigna el valor 1), 3-4 días a la semana, o cada día (se le asigna el valor 2) (Anexo 1).

3.2 Estudio cristalográfico del cálculo urinario

Los cálculos recolectados son secados y guardados en tubos estériles e inmediatamente examinados mediante técnicas macroscópicas y microscópicas convencionales (microscopio estereoscópico Optomic, Madrid, Spain), con técnicas físicas como la espectrometría por infrarrojo (espectroscopio infrarrojo Brucker IFS 66, Ettlingen, Germany), microscopio electrónico de barrido (Hitachi S-3400N, Hitachi, Tokyo,

Japan), y microanálisis con rayos X con energía de dispersión espectrométrica (XFlash Detector 4010, Bruker AXS, Berlin, Germany)⁽¹⁴⁾.

Después de una examinación directa del aspecto externo de cada cálculo por microscopia estereoscópica, cada cálculo es seccionado en 2 partes a lo largo de un plano lo más cercano posible de su centro geométrico, para determinar su estructura macroscópica interna. Esto nos indicará cual es el procedimiento siguiente a realizar.

1. Espectroscopia infrarroja de una o varias zonas del cálculo. Si en la división del cálculo se observan capas de diferente aspecto, se realiza un estudio infrarrojo de cada una de ellas. Para este análisis se utilizan pastillas de bromuro potásico. En su preparación se parte de 1 mg o menos de muestra y unos 100 mg de bromuro potásico, que se mezclan y se trituran con un mortero de ágata. Posteriormente, la mezcla se comprime en un molde a suficiente presión (10-15 Tn) para producir un disco transparente, que se coloca en el correspondiente portamuestras para la obtención del espectro infrarrojo en el rango 4000-400 cm^{-1} .
2. Microscopia electrónica de barrido con microanálisis por energía dispersiva de rayos X, para el estudio de la microestructura del cálculo e identificación de sustancias en pequeñas cantidades. Para este estudio se coloca el cálculo sobre una platina a la que se fija con pintura de plata, seguidamente se recubre durante unos minutos con una capa de oro de 300 Å en un sputtering en corriente de argón, con un voltaje de 1,4 kV y 16-18 mA de intensidad. Esta platina se coloca en el portamuestras del microscopio, se lleva la cámara del portamuestras al vacío, se eleva el voltaje a 15 kV y se ajusta el filamento. La observación de la sección de cálculo se efectúa entre 30 y 20.000 aumentos, lo que permite identificar las fases cristalinas, el tamaño de los cristales y su estado de agregación. Para poder determinar estos microcomponentes y el mayor número posible de datos etiológicos del cálculo, es imprescindible el conocimiento a profundidad de la estructura cristalina íntima del cálculo.

En un cálculo COM papilar podemos observar un corazón excéntrico localizado cerca de la zona cóncava, donde se ancla a la papila, y que presenta capas periféricas compactas estriadas radialmente (Figura 7).

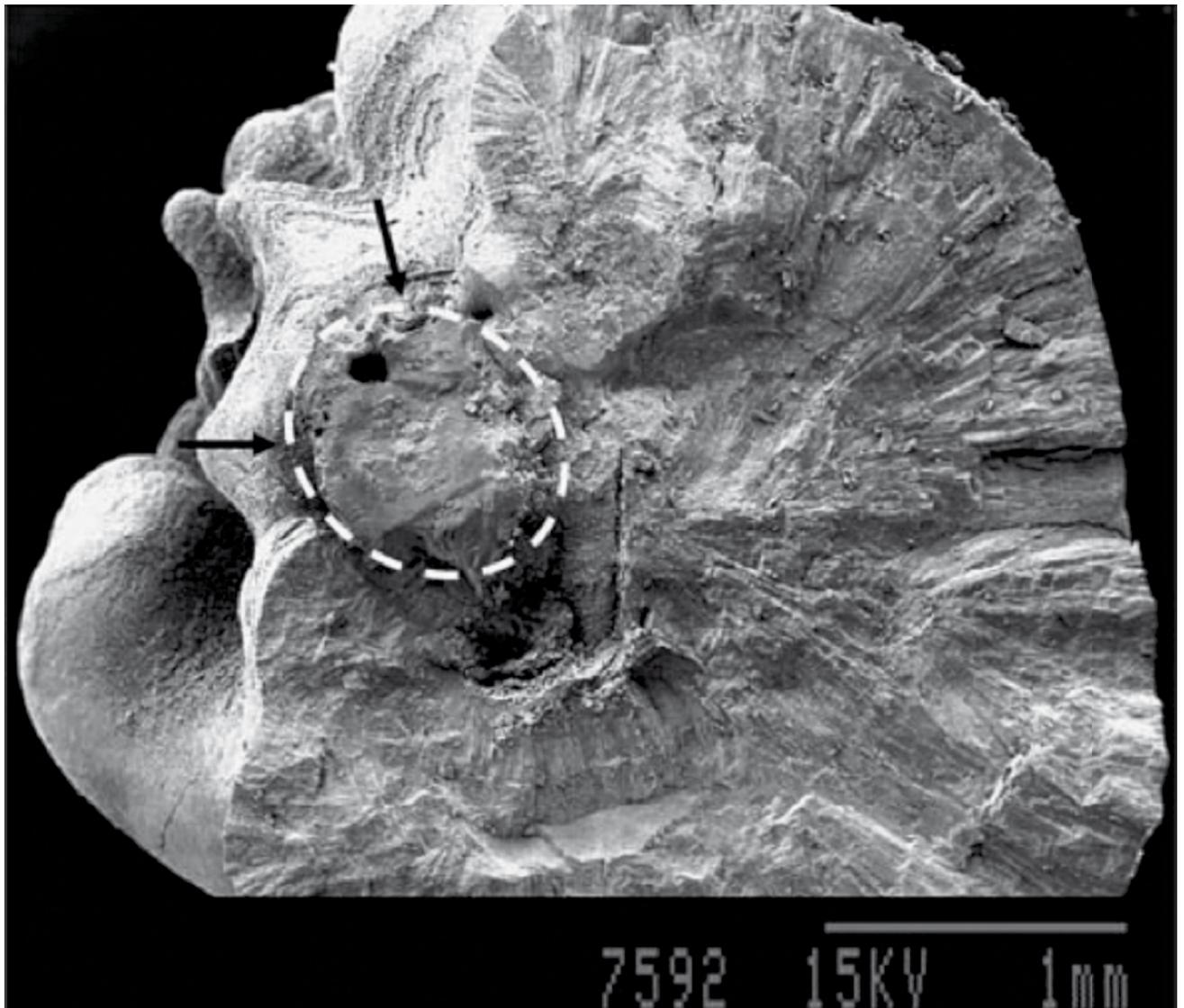


Figura 7. Microscopia electrónica de barrido, imagen de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato papilar. Vista general de una sección del cálculo en donde el core excéntrico (en el círculo), está localizado cerca del punto de anclaje a la papila. Se pueden observar los cristales columnares que irradian desde el corazón del cálculo.

3.3 Estudio metabólico-bioquímico de la orina y sérico de plasma

Todos los pacientes estuvieron consumiendo su dieta habitual (no regulada) en el momento de recoger la orina. Se analizaron los valores séricos utilizando la máquina Architect 1600 (Abbott). La glucosa con la hexocinasa/ glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Ref. 3L82-21/41), la creatinina con el picrato alcalino cinético (Ref.3L81-22/32), el calcio con el arsenazo III (Ref.3L79-21/31), el magnesio con el enzimático (Ref. 3P68), la urea con la ureasa (Ref.7D75-21/31), el ácido úrico con la uricasa (Ref.3P39-21) y el fósforo con el fosfomolibdato (Ref. 7D71-22/31) en el plasma de estos pacientes en ayunas. Se excluyeron pacientes con fallo renal u orina infectada.

La orina de 24 horas se recoge en un recipiente estéril con timol para preservar la muestra e inmediatamente es refrigerada. Se valora el volumen total de la muestra y se conserva a -20°C hasta que se analiza. La recolección de la primera muestra de orina de la mañana de 2 horas se realiza fundamentalmente para saber el pH urinario con un pH-metro con electrodo de vidrio (Crison), para evitar los cambios de pH debido al proceso de precipitación (sales de calcio) que pueden ocurrir durante las 24 horas de almacenamiento. Además, estos valores de pH representan mejor el pH urinario basal porque están menos afectados por los efectos de la dieta. Normalmente la orina fue recolectada al mes de la expulsión del cálculo. Las concentraciones urinarias de calcio, magnesio y fósforo se determinaron con el método de absorción atómica en espectrofotómetro. El ácido úrico y la creatinina en orina se midieron con el análisis modular Roche con reactivos 11875426216 y 11875663216, respectivamente. El citrato y oxalato se midieron mediante el test enzimático R-Biopharm con los kits 10139076035 y 10755699035, respectivamente.

Los parámetros bioquímicos urinarios y séricos considerados como anormales en la excreción y concentración urinaria están detallados en las tablas 3 y 4⁽¹⁰⁾⁽⁹²⁾.

Tabla 3. Valores de riesgo metabólico en urolitiasis

VALORES DE RIESGO METABÓLICO EN LA LITIASIS			
SUERO		ORINA	
Ca (mg/dl)	> 10,2	Ca (mg/24 h)	> 250 (mujeres) > 300 (hombres)
P (mg/dl)	> 4,5	Mg (mg/24 h)	< 70
Mg (mg/dl)	< 1,8	P (mg/24 h)	> 1200
Ácido úrico (mg/dl)	> 6,5	Ácido úrico (mg/24 h)	> 600 (mujeres) > 800 (hombres)
Creatinina (mg/dl)	> 1,2	Creatinina (mg/24 h)	> 2000
		Oxalato (mg/24 h)	> 40
		Citrato (mg/24 h)	< 350
		Fitato (mg/24 h)	< 1,0
		Cistina (mg/ 24 h)	> 20
		pH	< 5,5 o > 6,0

Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A, Ramis M. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Archivos Españoles de Urología. 2001, 54; 9 (861-871).¹⁰

Tabla 4. Valores de riesgo de cristalización urinaria

VALORES	
Calcio	>17mg/dl
Fosfato	>100 mg/dl
Acido úrico	>60 mg/dl
Citrato	<230 mg/L
Oxalato	>30mg/L
Calcio/citrato	> 0,33
pH	>6,2 o < 5,5

Grases F, García Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. Clin Chim Acta 1997; 263: 43-55.⁹²

3.4 Índice de masa corporal y síndrome metabólico

El índice de masa corporal fue calculado como el peso (kg) dividido entre la talla² (m²). Los puntos de corte fueron adoptados según los parámetros sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁹³⁾, incluyendo las categorías: normal (18.5-24.9 kg/m²), sobrepeso (25-29.9 kg/m²) y obesidad (>30 kg/m²). Para nuestro estudio utilizamos estos dos últimos parámetros como representativos de índice de masa corporal elevado.

El síndrome metabólico, según los criterios de la OMS (1999), requieren la presencia de diabetes mellitus tipo 2, tolerancia anormal a la glucosa (Glucemia de ayuno >110 mg/dl y/o 2hr post-carga \geq 140 mg/dl), o resistencia a la insulina, más dos de los siguientes⁽⁹⁴⁾:

1. Presión arterial > 140/90 mmHg.

2. Dislipidemia:

triglicéridos: \geq 150 mg/dl y/o

colesterol HDL (HDL-C)

< 35 mg/dl (en hombres),

< 39 mg/dl (en mujeres).

3. Obesidad central:

Circunferencia abdominal (cresta ilíaca):

Hombres > 102 cm

Mujeres > 88 cm

y/o índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$.

4. Microalbuminuria:

excreción urinaria de albúmina $\geq 20 \text{ } \mu\text{g/min}$

o relación albúmina/creatinina en orina $> 30\text{mg/g}$.



Figura 8. Potenciómetro de Crison y electrodo combinado de platino/calomelanos.

habitación a 25°C . La determinación de la capacidad oxidante-antioxidante (potencial redox) de la orina se realizó usando un potenciómetro Crison, con un electrodo de platino, como el electrodo indicador, y un electrodo de calomelanos saturado como electrodo de referencia (Figura 8).

3.5 Estudio del potencial oxidación - reducción(redox) en muestras de orina

La medida del potencial redox de la orina de los pacientes incluidos en este estudio se efectuó en condiciones estándar idénticas para todos ellos. Así, todos los pacientes estuvieron recibiendo una dieta libre, y sin consumo de fármacos en el momento de la recolección de orina. En ayunas, se recolectó una muestra de orina de 2 horas a primera hora de la mañana, después de descartar la primera micción. Cada muestra de orina se almacenó en una

3.6 Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo, calculando la media aritmética y la desviación estándar, con su intervalo de confianza al 95% para inferencia poblacional, para cada uno de los valores de la bioquímica urinaria y sanguínea. Para contrastar la hipótesis de igualdad entre variables cuantitativas continuas de cada grupo, monohidrato papilar y dihidrato, utilizamos la prueba T student, previa aplicación de la prueba de Levene para determinar si se puede asumir homogeneidad de las varianzas. Así mismo, para el contraste de hipótesis para variables cualitativas o categóricas, como la categorización de la excreción y concentración de solutos según los puntos de corte establecidos como anormales, aplicamos la prueba chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher.

En relación a los antecedentes familiares, enfermedades crónicas asociadas, profesiones de riesgo de exposición a sustancias tóxicas, sobrepeso y obesidad, presencia de síndrome metabólico, aplicamos la prueba chi cuadrado de Pearson, o test exacto de Fisher, para verificar la independencia de caracteres entre estas variables y los dos grupos de cálculo a estudio.

Con respecto a la alimentación, aplicamos la prueba t student y la prueba chi cuadrado de Pearson, o test exacto de Fisher, para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas para alguno de los tipos de cálculo a estudio en relación al consumo de alimentos ricos en fitatos.

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del potencial redox urinario de los dos grupos de cálculos aplicamos la prueba t student.

Se utilizó IBM Statistics SPSS v.20.0 para la realización de los cálculos.

4. Resultados y discusión

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Pacientes

En la tabla 5 se resumen los datos más relevantes de los pacientes (datos demográficos, relación con hábitos de vida, enfermedades crónicas asociadas, índice de masa corporal, alteraciones bioquímicas, urinarias y séricas así como el potencial redox urinario), que corresponden a los pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar. En la tabla 6 se resumen los mismos datos correspondientes a los pacientes del grupo de cálculos de oxalato cálcico dihidrato.

Tabla 5. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COMp	Pot. Redox orina	Edad/sexo	Historia familiar	Alimentación/Profesión	IMC(kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico fármacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/Séricas (mg/dl)
1	+69mV	41/ F	Si (padre)	Chocolate diario, Baja ingesta fitatos/ Dependiente	30,22	Si	Migraña, rinitis	Naproxeno, cetirizina	Hiperoxaluria, Hipercalcemia/ hipercolesterolemia
2	+56mV	25/ F	Si (madre)	Fumador/Bailarina	20	Si	-	-	-
3	+58mV	39/ M	No	Bebidas gasificadas diarias, Baja ingesta fitatos/Administrativo	31,91	No	Úlcera duodenal	Omeprazol	Hiperoxaluria, urato orina elevado/ hipercolesterolemia
4	+38mV	32/ M	No	Fumador, nueces diario, baja ingesta fitatos /Pintor	31,64	No	Sinusitis, Psoriasis	Aspirina C	Hiperoxaluria, hipermagnesuria
5	+94mV	31/ F	No	Té diario, bebidas gasificadas diarias/ Dependiente	18,51	Si	Déficit atención	Metilfenidato, paroxetina	-
6	+94mV	44/ M	No	Ginebra, bebidas gasificadas diarias/ Jardinero	27,30	No	Antecedente fractura tibia	AINES diario por 6 meses	-
7	+95mV	42/ F	Si (padre)	Chocolate diario, fumadora/ Ayudante cocina	20	Si	-	-	Hiperoxaluria Urato orina elevado

Nº Pt. COMP	Pot. Redox orina	Edad/ sexo	Historia familiar	Alimentación/ Profesión	IMC(kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/ Séricas (mg/dl)
8	+51mV	61/ M	No	Vino diario, baja ingesta fitato/ Camarero	33	Si	HTA, DM II, hernia discal, artritis reumatoide	Aspirina, clibenclamida Alopurinol, enalapril	Hipocitraturia, Hipocalciuria/ Hipertrigliceridemia
9	+68mV	60/ M	No	Soja, zumo naranja diario/Repartidor	33,45	No	Apnea obstructiva sueño, HTA	Uso CPAP, losartán	Hiperoxaluria, hipercalciauria, hipermagnesuria, hiperfosfaturia/ Hipertrigliceridemia
10	+47mV	60/ M	No	Zumo naranja diario/ Albañil	26,71	Si	Migraña	AINES	Hiperoxaluria, hipermagnesuria
11	+61mV	34/ M	Si (padre)	Consumo cerveza diaria/ Albañil	25,24	No	Asma, migraña, Úlcera duodenal	Omeprazol, salbutamol, AINES	Hiperoxaluria, hipocitraturia, hipermagnesuria
12	+39mV	58/ M	No	Exfumador/ Jardinero	26,90	No	Úlcera duodenal, accidente vascular cerebral	Lanzoprazol, clopidogrel	Hipercolesterolemia, hiperuricemia
13	+40mV	63/ F	Si (madre)	Fumador, bajo consumo fitato / Cocinera	27,63	No	HTA, infarto agudo miocárdico, s. túnel carpiano	Ranipril, adiro, simvastatina, AINES	Hipocalciuria

Tabla 5. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COMp	Pot. Redox orina	Edad/sexo	Historia familiar	Alimentación/Profesión	IMC(kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/Séricas (mg/dl)
14	+89mV	40/ M	No	Té, zumo naranja diario/Informático	34,43	No	HTA, antecedente rotura menisco	Enalapril, simvastatina, AINES	Hipercalcemia, aumento urato orina, hiperoxaluria, hiperfosfatemia, Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
15	+32mV	29/ M	Si (hermano)	Chocolate, cerveza diario, baja ingesta fitatos/Albañil	21,75	No	Migraña	-	Hiperoxaluria, urato urinarios elevados
16	+68mV	28/ F	Si (madre)	Chocolate, bebidas gasificadas, zumo naranja diarios / Dependienta	30,5	Si	Úlcera duodenal	Omeprazol, vitamina C.	Hipocalcemia, hipocitraturia, hipomagnesuria/ Hipercolesterolemia
17	+43mV	43/ M	No	Exfumador /Albañil	25,94	Si	Epicondilitis, úlcera duodenal	Aines, omeprazol	-
18	+22mV	34/ M	Si (padre)	Chocolate, cerveza diaria/Administrativo	22,78	Si	-	Finasteride, baidos proteicos	Hiperoxaluria, urato orina elevado, hipermagnesuria

Nº Pt. COMP	Pot. Redox orina	Edad/ sexo	Historia familiar	Alimentación/ Profesión	IMC(kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/ Séricas (mg/dl)
19	+34mV	36/ F	Si (madre)	Chocolate, té, bebidas gasificadas diarias, baja ingesta fitatos / Camarera	26,24	Si	Enf. Graves	-	Hiperoxaluria Hipocitraturia/
20	+42mV	39/ M	No	Chocolate diario/ Electricista	26,59	Si	-	-	-
21	+77mV	57/ M	No	Electricista	24,40	No	HTA	Lisinopril	Hiperuricemia
22	+78mV	46/ M	No	Soja,exfumadora/ Úlcera	19,33	Si	Lupus, vasculitis	Azatioprina, adiro, cortisona	Hipercalcúria
23	+52mV	48/ M	No	Bebidas gasificadas diarias/Agricultor	27,0	No	Úlcera duodenal	Omeprazol	-
24	+39mV	55/ M	Si (hermana)	Agricultor	20,86	Si	-	Galletas fitato	-
25	+54mV	29/ M	Si (madre)	Exfumador, bebidas gasificadas diarias, Administrativo	31,95	Si	Úlcera duodenal, HTA, migraña	Omeprazol, AINES, enalapril	Hiperoxaluria, Hiper magnesúria, hipocitraturia/ hipertrigliceridemia

Tabla 5. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COMp	Pot. Redox orina	Edad/sexo	Historia familiar	Alimentación/Profesión	IMC(kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/Séricas (mg/dl)
26	+57mV	35/ M	No	Bebidas gasificadas diarias /Pintor	27,15	Si	Cervicalgia, urticaria crónica idiopática	AINES	-
27	+37mV	44/ M	No	Bajo consumo fitatos/ Bombero	23,52	Si	Sd. Depresivo, Úlcera duodenal	Sertralina, omeprazol	Hiperoxaluria Hipocitraturia, hipermagnesuria
28	+49mV	62/ M	Si (padre)	Exfumador, chocolate, té diario/Recepcionista	29,77	Si	HTA, Artrosis, Infarto agudo miocardio	Enalapril, Lisinopril, AINES	Hiperuricemia
29	+59mV	35/ M	Si (padre)	Fumador, chocolate/ Piloto aviación	26,85	Si	-	-	Urato orina elevado
30	+49mV	36/ M	No	Albañil, baja ingesta fitatos	27,32	No	Migraña, Sd. depresivo, cervicalgias	AINES	Hiperoxaluria, hipermagnesuria, hipocitraturia, hiperfosfatúria

Pt: Paciente. COMp: Cálculo oxalato cálcico monohidrato papilar. Pot. Redox: Potencial oxidante-antioxidante urinario. IMC: Índice de masa corporal

Tabla 6. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COD	Pot. Redox orina	Edad/sexo	Historia familiar	Alimentación/Profesión	IMC (kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/Séricas (mg/dl)
1	+34mv	45/ F	Si (madre)	Chocolate diario/ Repcionista	30,3	Si	-	Atorvastatina	Hipercolesterolemia
2	+36mv	29/ F	No	Chocolate diario/ Costurera	26,6	No	-	-	-
3	+22mv	43/ M	Si (madre)	Pintor	27,9	Si	-	-	Hipercalcemia
4	+12mv	37/ M	Si (padre)	Asesor jurídico	26,0	No	-	-	Hipermagnesuria
5	+17mv	30/ F	Si (padre)	Cajera	23,2	No	Migraña	AINES	Hipercalcemia, hipocitraturia hipermagnesuria
6	+50mv	48/ M	Si (hermano)	Fotógrafo, ingesta baja de fitatos	24,0	Si	HTA	-	Hipocitraturia
7	+44mV	47/ F	No	Costurera	26,9	Si	HTA	Alopurinol	-

Tabla 6. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COD	Pot. Redox orina	Edad/sexo	Historia familiar	Alimentación/Profesión	IMC (kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/Séricas (mg/dl)
8	+27mv	62/ M	No	Administrativo	30,2	Si	DM II, HTA	Metformina, enalapril	Hipocitraturia
9	+68mv	64/ M	Si (padre)	Camarero	27,1	Si	HTA, úlcera duodenal	Omeprazol	Hiperuricemia, hipercolesterolemia
10	+36mv	65/ M	No	Albañil	28,5	Si	HTA, EPOC	Adiro, spiriva, lopresol, lisinopril	Hiperuricemia/ Hipercolesterolemia,
11	+13mV	35/ M	No	Dependiente	28,6	Si	-	Genfibrozilo	Hipocitraturia/ hipertrigliceridemia
12	+50mv	60/ M	No	Administrativo	30,8	Si	DM II, fibromialgias	Diprosalic, glibenclamida.	Hipocitraturia/ hipertrigliceridemia,hiperuricemia.
13	+38mv	65/ F	Si (madre)	Dependiente	26,3	Si	DM II, HTA, cardiopatía isquémica, Infarto agudo miocardio	Metformina, glibepirida, adiro, diltiazem.	Hipermagnesuria/ hipertrigliceridemia.

Nº Pt. COD	Pot. Redox orina	Edad/ sexo	Historia familiar	Alimentación/ Profesión	IMC (kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/ Séricas (mg/dl)
14	+41mv	40/ M	Si (madre)	Jardinería	26,7	Si	DM II,	-	Hipercalcemia
15	+20V	33/ M	Si (padre)	Enfermero	23,7	No	-	-	-
16	+57mv	32/ F	Si (padre)	Técnico aire acondicionado	24,0	No	Migraña	AINES	Hipercalcemia
17	+23mV	43/ M	No	Albañil, bebidas gasificadas diarias	31,6	Si	HTA.	Enalapril, Alopurinol	Hipocitratemia/ hipertrigliceridemia, hiperuricemia
18	+14mv	39/ M	No	Administrativo	24,5	Si	-	Redoxon	Hipercalcemia

Tabla 6. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.

Nº Pt. COD	Pot. Redox orina	Edad/ sexo	Historia familiar	Alimentación/ Profesión	IMC (kg/m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquímicas: Urinarias (mg/24hrs)/ Séricas (mg/dl)
19	+14mv	46/ F	No	Técnico informático,	27,0	Si	-	-	-
20	+59mv	41/ M	Si (madre)	Ingesta baja de fitatos/ Jardinería.	26,4	Si	Úlcera gastroduodenal	Lanzoprazol	Hipercalcemia
21	+54mv	61/ M	No	Administrativo	32,7	Si	- DM II	metformina, omeprazol	Hipertrigliceridemia
22	+36mv	45/ M	no	Camarero	25,8	Si	-	-	Hipercalcemia, hipermagnesuria.
23	+23mv	52/ M	No	Comerciante	22,9	Si	-	-	-
24	+43mv	57 / M	Si (padre)	Técnico electricista	33,2	Si	Cardiopatía isquémica, infarto agudo miocárdico, HTA, DMII	Betabloqueante, metformina	Hipercalcemia, hipocitraturia.

Nº Pt. COD	Pot. Redox orina	Edad/ sexo	Historia familiar	Alimenta- ción/ Profesión	IMC (kg/ m ²)	Episodio Previo	Enfermedad asociada	Consumo crónico farmacos	Alteraciones bioquí- micas: Urinarias (mg/24hrs)/ Séricas (mg/dl)
25	+25mV	36/ M	Si (hermana)	Cocinero	30,1	Si	HTA	Captopril	Hipercalcituria/ hipertrigliceridemia.
26	+20mv	36/ M	Si (padre)	Agricultor	28,4	Si	HTA	-	Hipertrigliceridemia
27	+37mV	52/ M	No	Ingesta baja de fitatos/ Comerciante	34,1	Si	DM II, HTA	Diltiazem, metformina	Hipercalcituria/ Hipertrigliceridemia.
28	+33mv	65/ M	No	Bebidas gasificadas diarias/ Comerciante	31,8	Si	Infarto agudo miocárdio, ICC, HTA, FA, IRC, hipotiroidismo	Furosemda, coropres, omeprazol, fosinopril, adiro, eutirox, digoxina	Hipocitraturia, Hiper magnesuria/ hipertrigliceridemia.
29	+10mV	35/ M	Si (padre)	Informatico	24,3	No	-	-	Hipermagnesuria
30	+62mv	43/ M	No	Ingesta baja de fitatos/Albañil	31,0	Si	HTA, DM II	Enalapril, glibenclamida, carvedilol	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia

Pt: Paciente. COD: Cálculo oxalato cálcico dihidrato. Pot. Redox: Potencial oxidante-antioxidante urinario. IMC: Índice de masa corporal

4.2 Resultados

4.2.1. Bioquímica urinaria

Los valores de riesgo metabólico (mg/24horas) y de cristalización urinaria (mg/dL) considerados para nuestro estudio están establecidos en la Tabla 3 y 4. Tomando como base estos valores de referencia, agrupamos la excreción y concentración urinaria según su media y desviación estándar (DE) para cada uno de los parámetros (Tabla 7 y 8).

Tabla 7. Valores de excreción (mg/24hrs) de la bioquímica urinaria en ambos tipos de cálculos. Media (DE)

	Diuresis (lts/24h)	Creatinina (mg/24h)	Calcio (mg/24h)	Magnesio (mg/24h)	Fósforo (mg/24h)	Oxalato (mg/24h)	Urato (mg/24h)	Citrato (mg/24h)
COMp	1257 (165,81)	1608.83 (496.27)	190.80 (86.56)	211.93 (259.629)	943.63 (312.94)	38.80 (14.43)*	709.00 (264.07)*	571.13 (282.36)
COD	1306 (157,29)	1026.97 (121.73)	301.40 (79.79) *	182.63 (245.70)	741.03 (326.62)	19.15 (5.59)	496.83 (160.36)	526 (339,11)

* p<0,05

Tabla 8. Valores de concentración (mg/dL) de la bioquímica urinaria para ambos tipos de cálculos. Media (DE)

	Creatinina (mg/dL)	Calcio (mg/dL)	Magnesio (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	Oxalato (mg/dL)	Urato (mg/dL)	Citrato (mg/dL)
COMp	130,01 (42,56)	15,38 (6,68)	17,5 (22,43)	76,74 (21,78)	31,87 (12,3)*	58,04 (23,8)*	459 (216,68)
COD	79,64 (12,96)	23,37 (6,59)*	14,23 (19,52)	56,56 (22,17)	14,92 (5,01)	38,95 (14,9)	418,59 (310)

* p<0,05

➔ Oxaluria

Los valores de excreción de oxalato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=38,80 mg/24h (14,43) (IC95% 33,4-44,2), mientras que los valores de excreción

para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=19,15 mg/24h (5,59) (IC95% 17,1-21,2) ($p<0,001$).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo metabólico para hiperoxaluria de 40 mg/24h (Tabla 3), en 14/30 (46,7%) pacientes con cálculos COMp observamos hiperoxaluria, mientras que ninguno de los que tenían cálculos COD presentaron hiperoxaluria ($p<0,001$).

Asimismo, los valores de concentración de oxalato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=31,87 mg/dL (12,3)(IC95% 27,37-36,37), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=14,92 mg/dL (5,01)(13,06-16,77) ($p<0,001$).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo de cristalización urinaria para hiperoxaluria de 30 mg/L (Tabla 4), en 15/30 (50%) pacientes con cálculos COMp observamos hiperoxaluria, mientras que ninguno de los que tenían cálculos COD presentaron hiperoxaluria ($p<0,001$).

Figura 9. Media (DE) del oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.1.1 y 7.1.2).

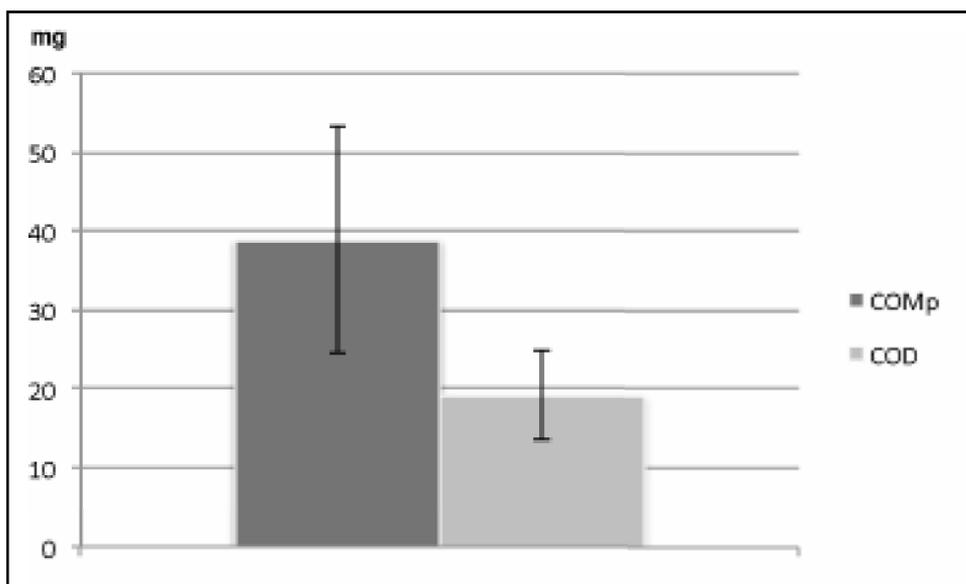
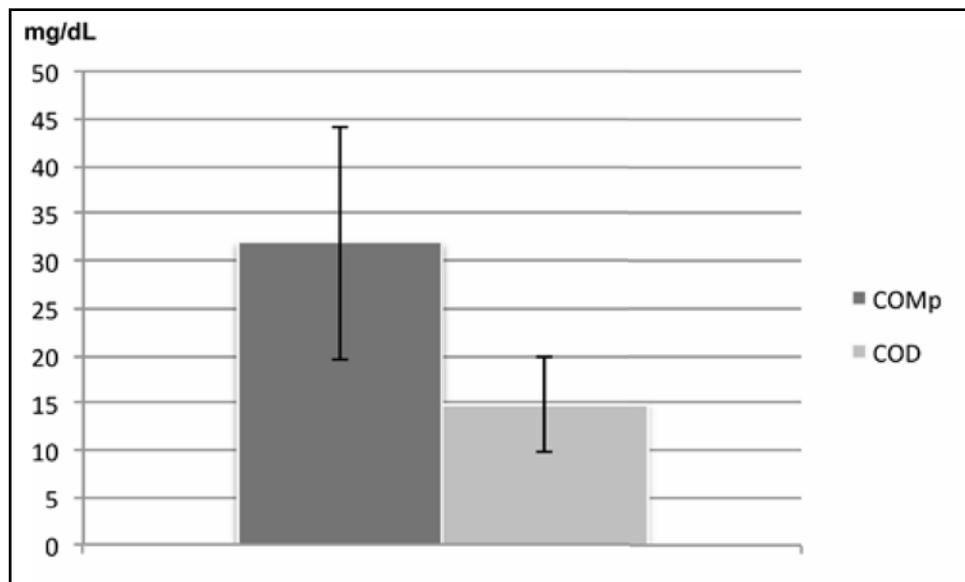


Figura 10. Media (DE) de concentración (mg/dL) del oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.1.1 y 8.1.2).



➔ Calciuria

Los valores de excreción del calcio para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=190,8 mg/24h (86,6) (IC95% 159,1-222,4); mientras que los valores de excreción para los cálculos COD presentaron una media (DE)=301,4 mg/24h (79,8) (IC95% 272,3-330,5) ($p<0,001$).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo metabólico para hipercalciuria de 300 mg/24h (hombres) y de 250 mg/24hrs (mujeres) (Tabla 3), en 3/30 (10%) pacientes con cálculos COMp observamos hipercalciuria, mientras que en 17/30 (56,6%) de los cálculos COD observamos hipercalciuria ($p<0,001$).

Asimismo los valores concentración del calcio para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=15,4 mg/dL (6,68) (IC95% 12,9-17,8), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=23,4 mg/dL (6,6) (20,9-25,8) ($p<0,001$).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo de cristalización urinaria para hipercalciuria de 17 mg/dL (Tabla 4), en 9/30 (30%) pacientes con cálculos COMp observamos hipercalciuria, mientras que en 26/30 (87%) de los que tenían cálculos COD observamos hipercalciuria ($p < 0,001$).

Figura 11. Media (DE) del calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.2.1 y 7.2.2).

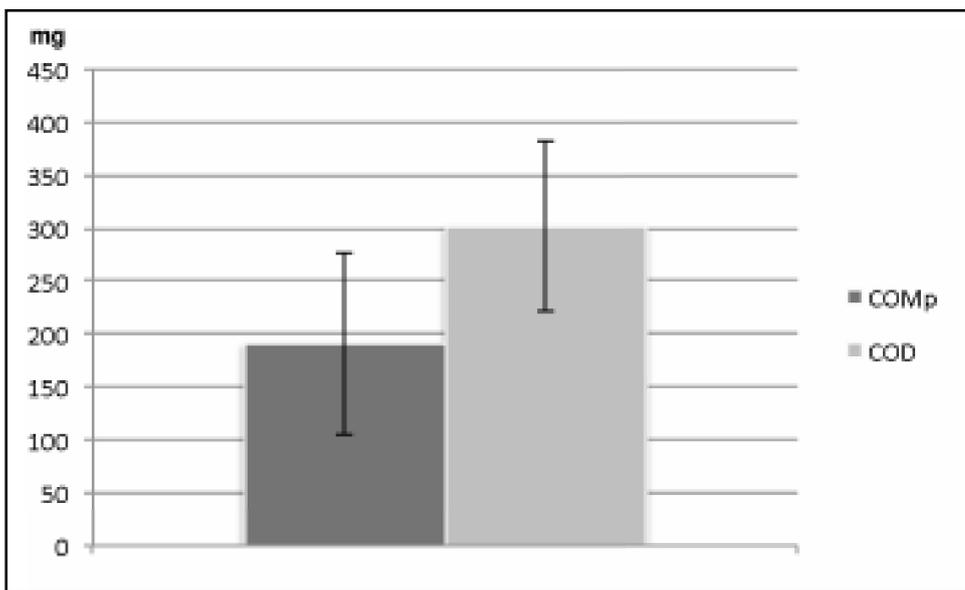
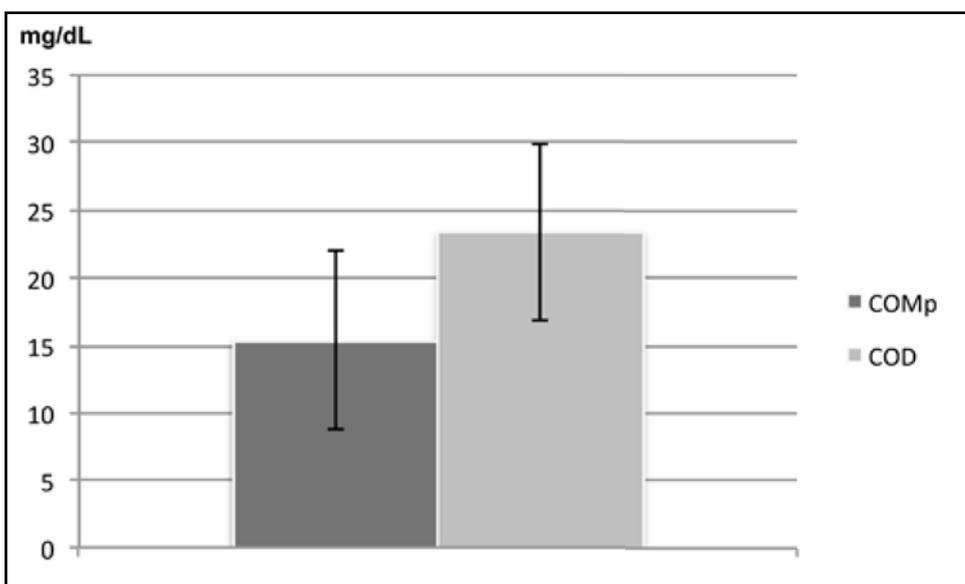


Figura 12. Media (DE) de concentración (mg/dL) del calcio en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.2.1 y 8.2.2).



➔ Urato

Los valores de excreción de urato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=709 mg/24h (264) (IC95% 612,6-805,4), mientras que los valores de excreción para los cálculos COD presentaron una media (DE)=506 mg/24h (154) (IC95% 448-563) ($p=0,001$).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo metabólico para hiperuricosuria de 800 mg/24hrs (hombres) y de 600 mg/24hrs (mujeres) (Tabla 3), en 12/30 (40%) pacientes con cálculos COMp observamos hiperuricosuria, mientras que 3/30 (10%) de los que tenían cálculos COD presentaron hiperuricosuria ($p=0,007$).

Asimismo los valores de concentración de urato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=58,0 mg/dL (23,8) (IC95% 49,3-66,8), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=38,9 mg/dL (14,9) (33,5-44,4) ($p<0,001$).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo de cristalización urinaria para la hiperuricosuria de 60 mg/dL (Tabla 4), encontramos una proporción de 12/30 (40%) para los cálculos COMp y de 4/30 (13,3%) para los cálculos COD ($p=0,02$).

Figura 13. Media (DE) del urato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.3.1 y 7.3.2).

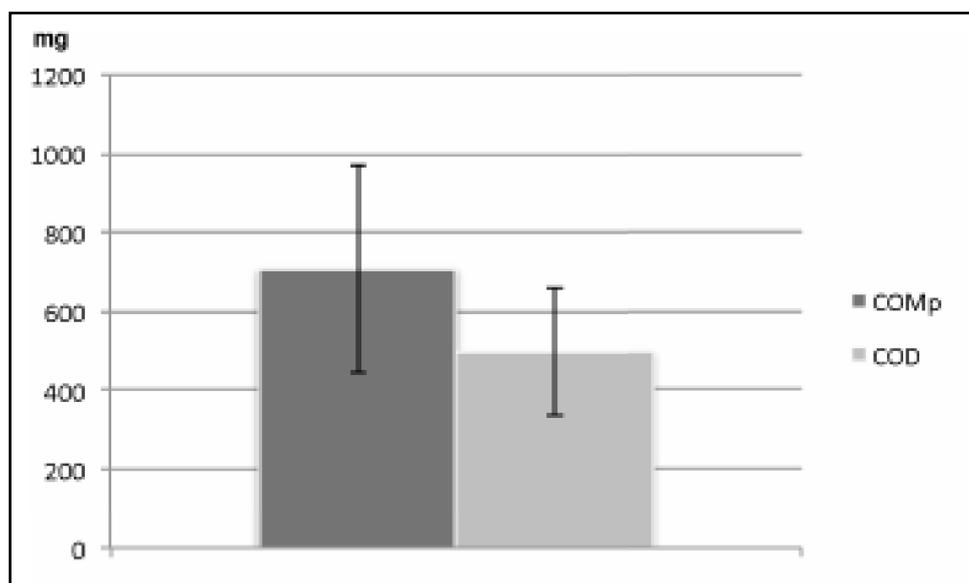
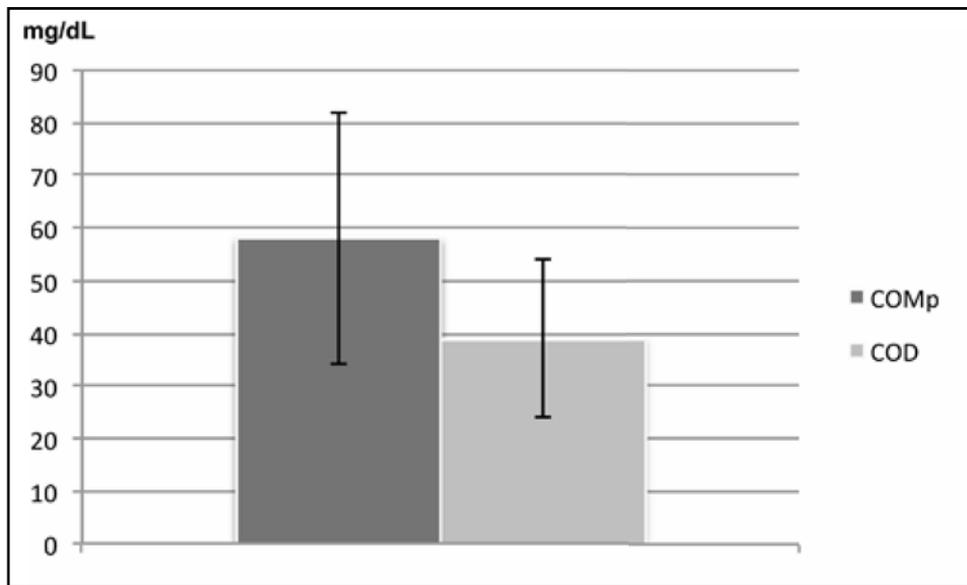


Figura 14. Media (DE) de concentración (mg/dL) del urato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.3.1 y 8.3.2).



➔ Magnesuria

Los valores de excreción del magnesio para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=212 mg/24h (260) (IC95% 115-309), mientras que los valores de excreción para los cálculos COD presentaron una media (DE)=182,6 mg/24h (245,7) (IC95% 91-274) (p=0,655).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo metabólico para hipomagnesuria de 70 mg/24h (Tabla 3), en 2/30 (6,7%) pacientes con cálculos COMp observamos hipomagnesuria, mientras que 2/30 (6,7%) de los que tenían cálculos COD presentaron hipomagnesuria (p=0,99).

Asimismo, los valores de concentración del magnesio para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=17,5 mg/dL (22,4) (IC95% 9,3 - 25,7), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=14,23 mg/dL (19,5) (IC95% 7,1 - 21,4) (p=0,550).

Figura 15. Media (DE) del magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.4.1 y 7.4.2).

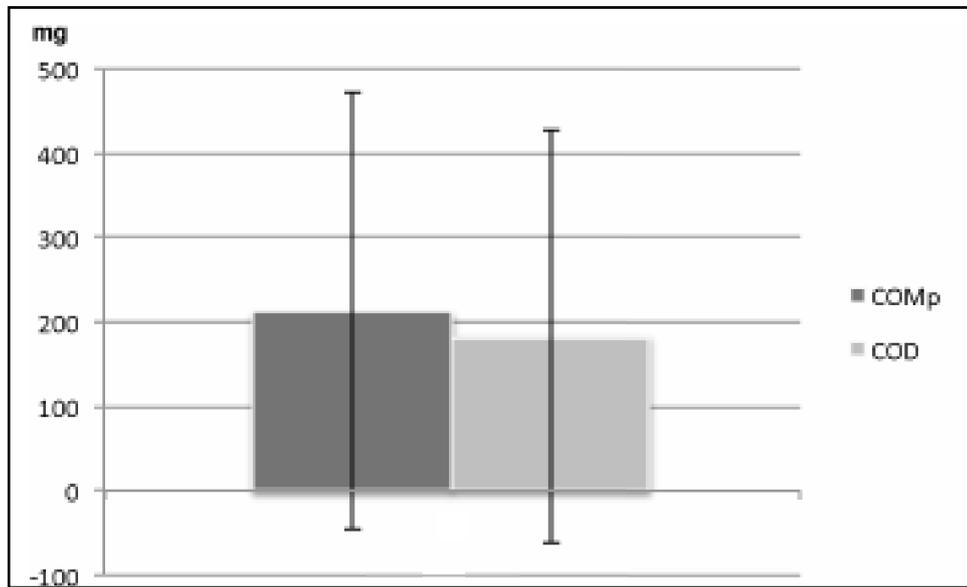
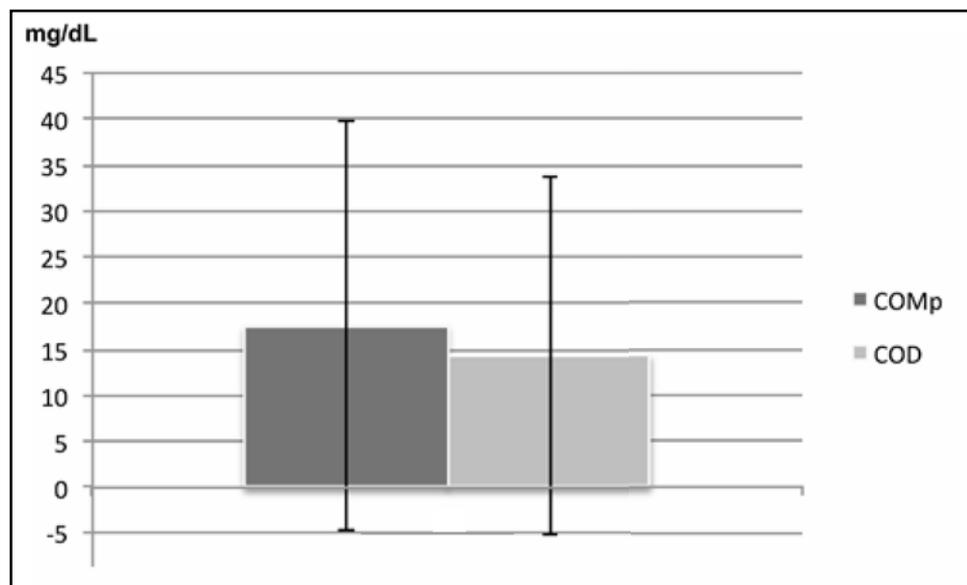


Figura 16. Media (DE) de concentración (mg/dL) del magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.4.1 y 8.4.2).



➤ Fosfaturia

Los valores de excreción del fósforo para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=943,6 mg/24h (312,9) (IC95% 843,4-1037,9), mientras que los valores de excreción para los cálculos COD presentaron una media (DE)=741 mg/24h (326,62) (IC95% 633,6- 848,6) (p=0,008).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo metabólico para hiperfosfaturia de 1200 mg/24h (Tabla 3), en 3/30 (10%) pacientes con cálculos COMp tuvieron hiperfosfaturia, mientras que 1/30 (3,3%) de los que tenían cálculos COD presentaron hiperfosfaturia (p=0,612).

Asimismo los valores concentración del fósforo para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=76,7 mg/dL (21,8) (IC95% 68,8 -84,7), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=56,6 mg/dL (22,2) (IC95% 48,5 -64,7) (p<0,05).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo de cristalización urinaria para hiperfosfaturia de 100 mg/dL (Tabla 4), el 3/30 (10%) de los pacientes con cálculos COMp tuvieron hiperfosfaturia, mientras que ninguno de los que tenían cálculos COD la presentaron (p=0,237).

Figura 17. Media (DE) del fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.5.1 y 7.5.2).

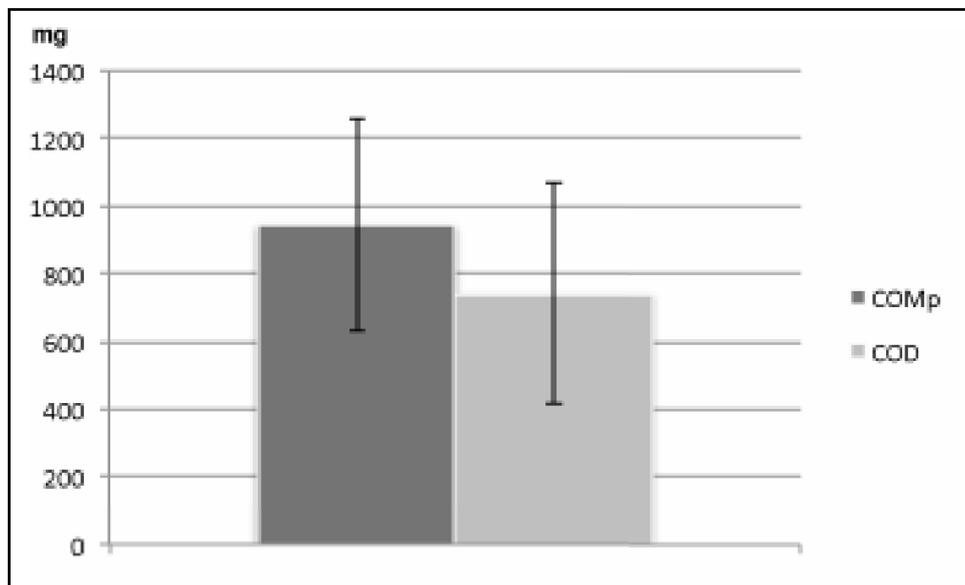
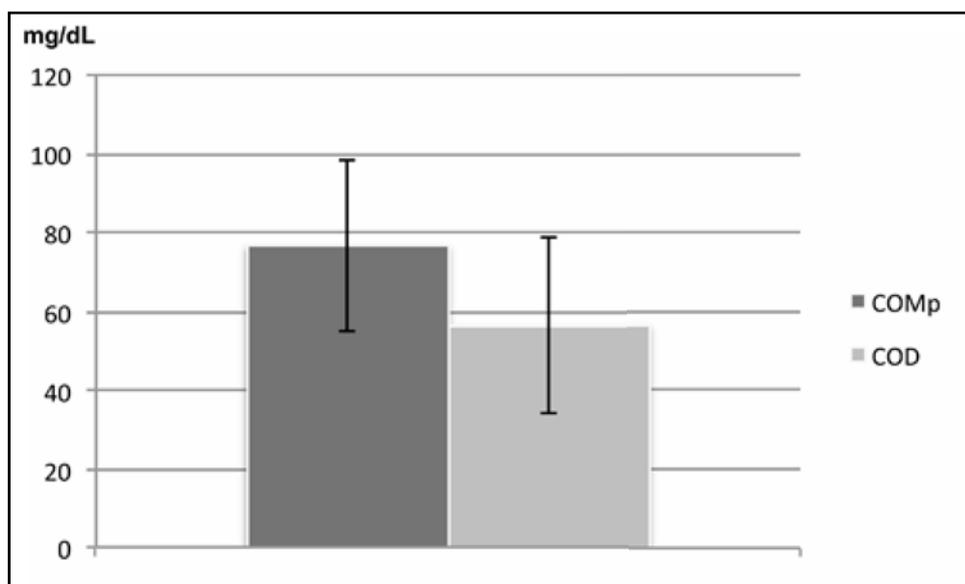


Figura 18. Media (DE) de concentración (mg/dL) del fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 5. Tablas 8.5.1 y 8.5.2).



➔ Citraturia

Los valores de excreción del citrato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=571,2 mg/24h (282,4) (IC95% 468,0-674,2), mientras que los valores de excreción para los cálculos COD presentaron una media (DE)=526 mg/24h (339,1) (IC95% 402,2-649,8) (p=0,578).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo metabólico de hipocitraturia de 350 mg/24h (Tabla 3), en 7/30 (23,3%) pacientes con cálculos COMp observamos hipocitraturia, mientras que 9/30 (30%) de los que tenían cálculos de COD presentaron hipocitraturia (p=0,559).

Asimismo, los valores concentración del citrato para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=459 mg/dL (216,7) (IC95% 380,5-538,8), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=418,6 mg/dL (310,0)(IC95% 305,4-531,8) (p=0,555).

Tomando como punto de corte el valor de riesgo de cristalización urinaria para citrato <230 mg/L (Tabla 4), en 5/30 (16,6%) pacientes con cálculo COMp tuvieron hipocitraturia, mientras que el 7/30 (23,3%) de los que tenían cálculos COD observamos hipocitraturia (p=0,519).

Figura 19. Media (DE) del citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.6.1 y 7.6.2).

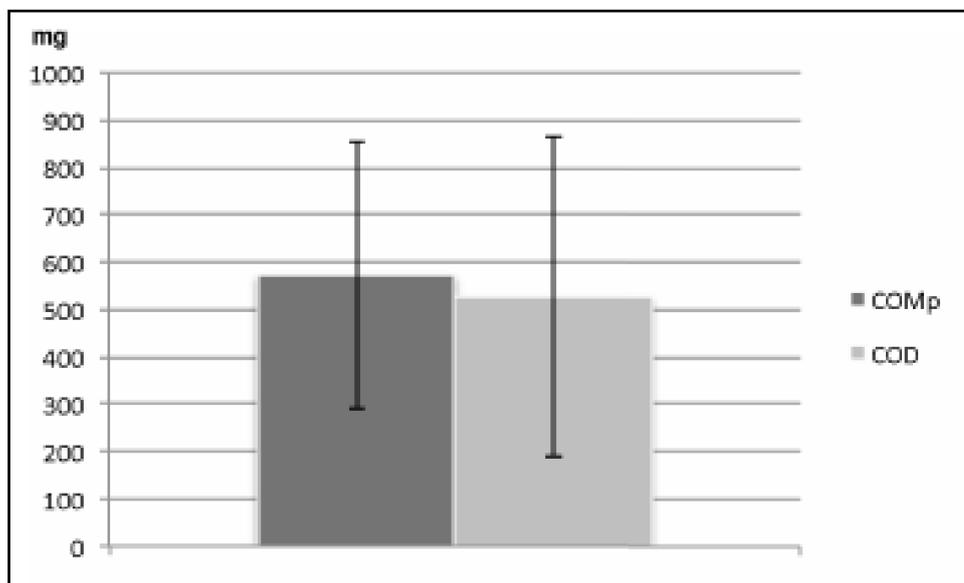
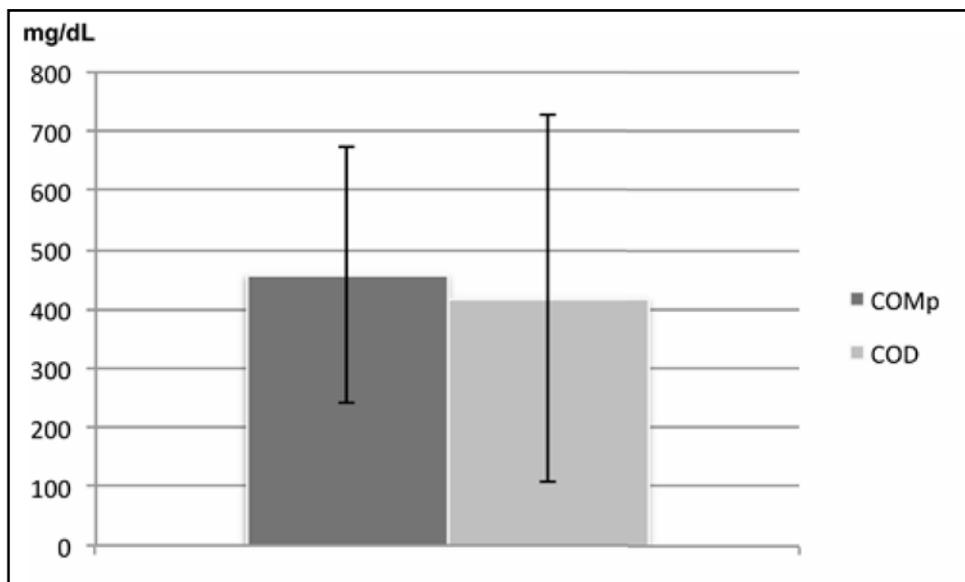


Figura 20. Media (DE) de concentración (mg/dL) del citrato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas decir 8.6.1 y 8.6.2).



➔ Creatinina

Los valores de excreción de creatinina para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=1007,2 mg/24h (96,89) (IC95%), mientras que los valores de excreción para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=1026,9 mg/24h (121,7) (IC95% 982,5-1071,4) ($p>0,05$).

Asimismo, los valores de concentración creatinina para los cálculos COMp tuvieron una media (DE)=83,97 mg/dL (13,20) (IC95%), mientras que los valores de concentración para los cálculos COD tuvieron una media (DE)=79,6 mg/dL (12,9) (IC95% 74,9-84,4) ($p>0,05$).

Figura 21. Media (DE) de la creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.7.1 y 7.7.2).

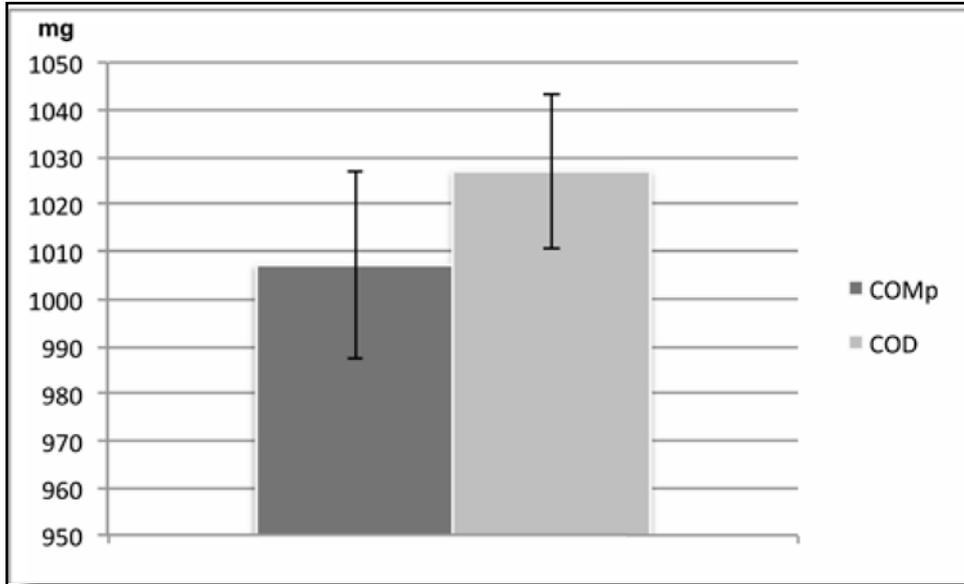
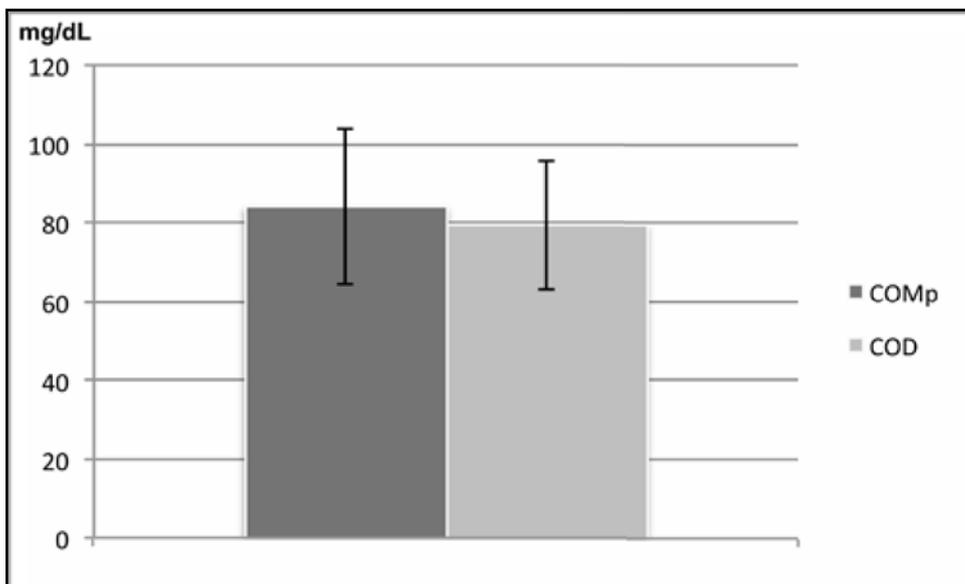


Figura 22. Media (DE) de concentración (mg/dL) de la creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.7.1 y 8.7.2).

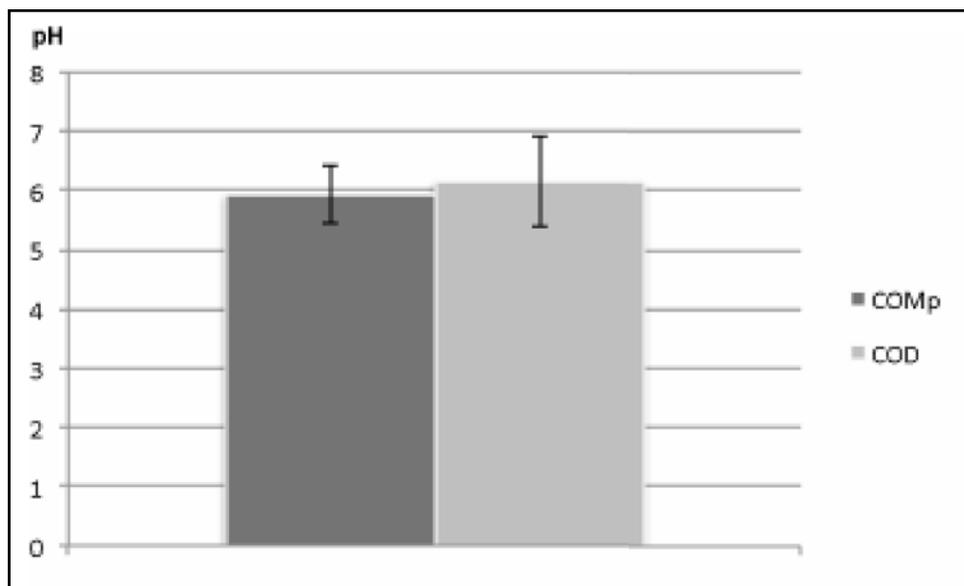


➤ pH urinario

En relación al pH urinario, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=5,9 (0,5) (IC95% 5,7-6,1), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=6,2 (0,8) (IC95% 5,9-6,4)($p=0,196$).

Tomando como punto de corte los valores de riesgo de cristalización para pH de $<5,5$ (Tabla 4), observamos 4/30 (13,3%) pacientes del grupo COM papilar frente a 6/30 (20%) en el grupo COD.. Para los valores de riesgo de pH $>6,2$ (Tabla 4), observamos 5/30 (16,6%), en el grupo COM papilar frente a 10/30 (33%) en el grupo COD ($p>0,05$).

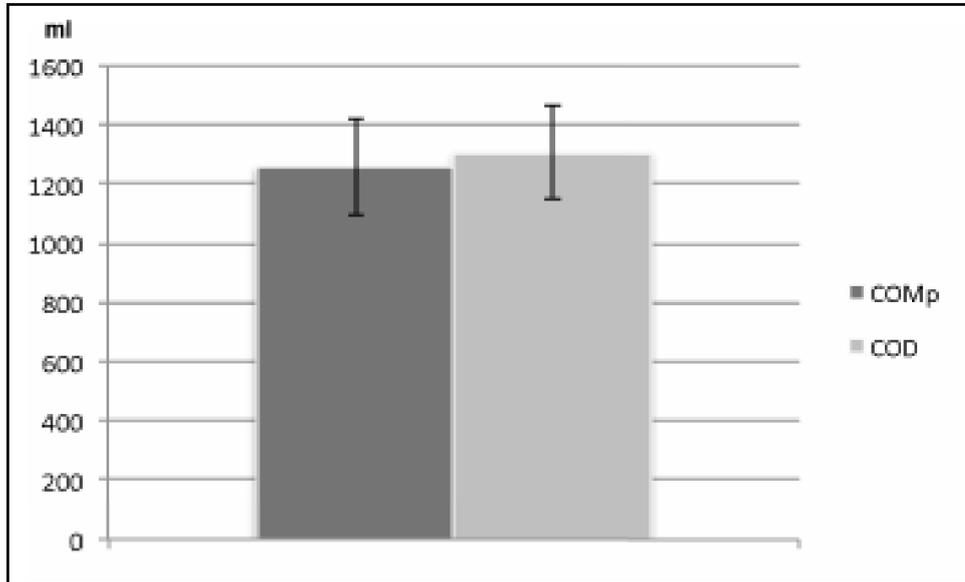
Figura 23. Media (DE) del pH en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.8.1 y 7.8.2).



➤ Diuresis

En relación a la diuresis para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=1247 mL/24h (165,8) (IC95% 1184,5-1310), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=1306 ml/24h (157,3) (IC95% 1248,9-1363,8)($p>0,05$).

Figura 24. Media (DE) de la diuresis en orina de 24 horas (ml) en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.9.1 y 7.9.2).



4.2.2 Bioquímica sanguínea

Tomamos como valores anormales séricos a los valores de riesgo metabólico de litiasis establecidos en la tabla 3 ⁽¹⁰⁾.

Estos valores fueron agrupados según su media (DE) para cada uno de los tipos de cálculos analizados (Tabla 9) (Anexo 5).

Tabla 9. Valores de la bioquímica sanguínea (mg/dl) para ambos tipos de cálculos. Media (DE)

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Urato (mg/dl)	Calcio (mg/dl)	Fosfato (mg/dl)	Magnesio (mg/dl)
COMp	97,79 (9,64)	33,82 (6,32)	0,84 (0,11)	5,26 (1,32)	9,37 (0,26)	3,30 (0,58)	2,03 (0,28)
COD	101,55 (6,69)	33,75 (6,09)	0,89 (0,20)	5,44 (1,40)	9,48 (0,367)	3,42 (0,55)	2,02 (0,28)

* p<0,05

➤ Glucosa

En relación a la glucosa sérica, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=97,79 mg/dl (9,641) (IC95% 94,56-101,56), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=101,55 mg/dl (6,695) (IC95% 99,05-103,87)($p>0,05$).

➤ Urea

En relación a la urea sérica, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=33,82 mg/dl (6,32) (IC95% 31,36-35,97), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=33,75 mg/dl (6,09) (IC95% 31,43-35,83)($p>0,05$).

➤ Creatinina

En relación a la creatinina sérica, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=0,84 mg/dl (0,106) (IC95% 0,803-0,880), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=0,89 mg/dl (0,201) (IC95% 0,816-0,961)($p>0,05$).

➤ Urato

En relación al urato sérico, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=5,26 mg/dl (1,32) (IC95% 4,79-5,74), mientras que para los cálculos de COD se obtuvo una media (DE)=5,44 mg/dl (1,40) (IC95% 4,91-5,92)($p>0,05$).

➤ Calcio

En relación al calcio sérico, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=9,37 mg/dl (0,26) (IC95% 9,29-9,50), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=9,48 mg/dl (0,37) (IC95% 9,33-9,60)($p>0,05$).

➔ Fosfato

En relación al fosfato sérico, para los cálculos COMp se obtuvo una media (DE)=3,30 mg/dl (0,58) (IC95% 3,08-3,50), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=3,42 mg/dl (0,55) (IC95% 3,19-3,60)($p>0,05$).

➔ Magnesio

En relación al magnesio sérico, para los cálculos COMP se obtuvo una media (DE)=2,03 mg/dl (0,27) (IC95% 1,92-2,12), mientras que para los cálculos COD se obtuvo una media (DE)=2,02 mg/dl (0,27) (IC95% 1,91-2,11)($p>0,05$).

4.2.3 Antecedentes familiares de litiasis renal

En relación a los antecedentes familiares de litiasis renal, encontramos una proporción de 13/30 (43,3%) pacientes del grupo COMp y 15/30 (50%) del grupo COD.

Utilizamos la prueba de independencia de criterios en su distribución chi cuadrado, obteniendo $\chi^2 = 0,268$ con una significación de 0,605, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los antecedentes familiares entre los dos grupos de pacientes (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre antecedentes familiares litiásicos frente al tipo de cálculo.

Antecedentes	COM papilar	COD	Total
SI	13	15	28
NO	17	15	32
Total	30	30	60

$p>0,05$

4.2.4 Enfermedades asociadas

En relación a las enfermedades asociadas a los dos grupos de cálculos de nuestro estudio, se analizaron la prevalencia de la hipertensión arterial, diabetes mellitus II, hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia, migraña, hiperuricemia/urato urinario elevado, enfermedades vasculares, úlcera gastroduodenal y enfermedades autoinmunes.

Se utilizó la prueba de independencia de criterios con su distribución chi cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre cada una de las enfermedades asociadas y los dos grupos de cálculos a estudio (Tabla 11) (Figura 25).

➤ Hipertensión arterial (HTA)

En relación a los pacientes con hipertensión arterial, encontramos una proporción de 7/30 (23,3%) pacientes del grupo COMp y 13/30 (43,3%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la hipertensión arterial y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 2,700$ con una significación de 0,605, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que dada la significación del estadístico χ^2 mayor que $\alpha=0,05$, la hipertensión arterial es independiente del grupo estudiado (COM papilar, COD).

➤ Diabetes Mellitus tipo II (DM II)

En relación a los pacientes con diabetes mellitus tipo II, encontramos una proporción de 1/30 (3,3%) pacientes del grupo COMp y 8/30 (26,6%) del grupo COD.

Utilizamos la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la diabetes mellitus tipo II y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 6,405$ con una significación de 0,011, inferior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 menor que $\alpha=0,05$, se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio a favor de una mayor presencia en el grupo de pacientes de COD.

➤ Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

En relación a los pacientes con hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia, encontramos una proporción de 8/30 (26,6%) pacientes del grupo COMp y 13/30 (43,3%) pacientes del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 1,832$ con una significación de 0,176, muy superior a 0,05 que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 mayor que $\alpha=0,05$, la hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia es independiente del grupo estudiado (COM papilar, COD).

➤ Migraña

En relación a los pacientes con migraña, encontramos una proporción de 6/30 (20%) pacientes del grupo COMp y 2/30 (6,6%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la migraña y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 2,308$ con una significación de 0,129, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 , mayor que $\alpha=0,05$, la migraña es independiente del grupo estudiado (COM papilar, COD).

➤ Hiperuricemia/Urato urinario elevado

En relación a los pacientes con hiperuricemia/urato urinario elevado, encontramos una proporción de 9/30 (30%) pacientes del grupo COMp y 5/30 (16,6%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la hiperuricemia/urato urinario elevado y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 1,491$ con una significación de 0,222, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 mayor que $\alpha=0,05$, la hiperuricemia/urato urinario elevado es independiente del grupo estudiado (COM papilar, COD).

⇒ Enfermedades vasculares

En relación a los pacientes con enfermedades vasculares encontramos una proporción de 3/30 (10%) pacientes del grupo COMp y 3/30 (10%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre las enfermedades vasculares y los dos grupos de cálculos a estudio. Se obtuvo una significación de 0,667, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 mayor que $\alpha=0,05$, las enfermedades vasculares son independientes del grupo estudiado de cálculo COM papilar.

⇒ Úlcera gastroduodenal

En relación a los pacientes con úlcera gastroduodenal encontramos una proporción de 8/30 (26,6%) pacientes del grupo COMp y 2/30 (6,6%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la úlcera gastroduodenal y los dos grupos de cálculos a estudio. El valor del estadístico es $\chi^2 = 4,320$ con una significación de 0,038, inferior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 menor que $\alpha=0,05$, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio a favor de una mayor presencia en el grupo de cálculo COM papilar .

➤ Enfermedades autoinmunes

En relación a los pacientes con enfermedades autoinmunes encontramos una proporción de 5/30 (16,6%) pacientes del grupo COMp y 1/30 (3,3%) del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre las enfermedades autoinmunes y los dos grupos de cálculos a estudio. Se obtuvo una significación de 0,197, muy superior a 0,05, que es la significación establecida al inicio de esta prueba. Este resultado permite concluir que, dada la significación del estadístico χ^2 mayor que $\alpha=0,05$, las enfermedades autoinmunes son independientes del grupo estudiado (COM papilar, COD). A pesar de ello, podemos observar una clara tendencia a ser más prevalente en el grupo de COMp frente a COD.

Figura 25. Representación de todas las enfermedades asociadas estudiadas para los dos tipos de cálculos.

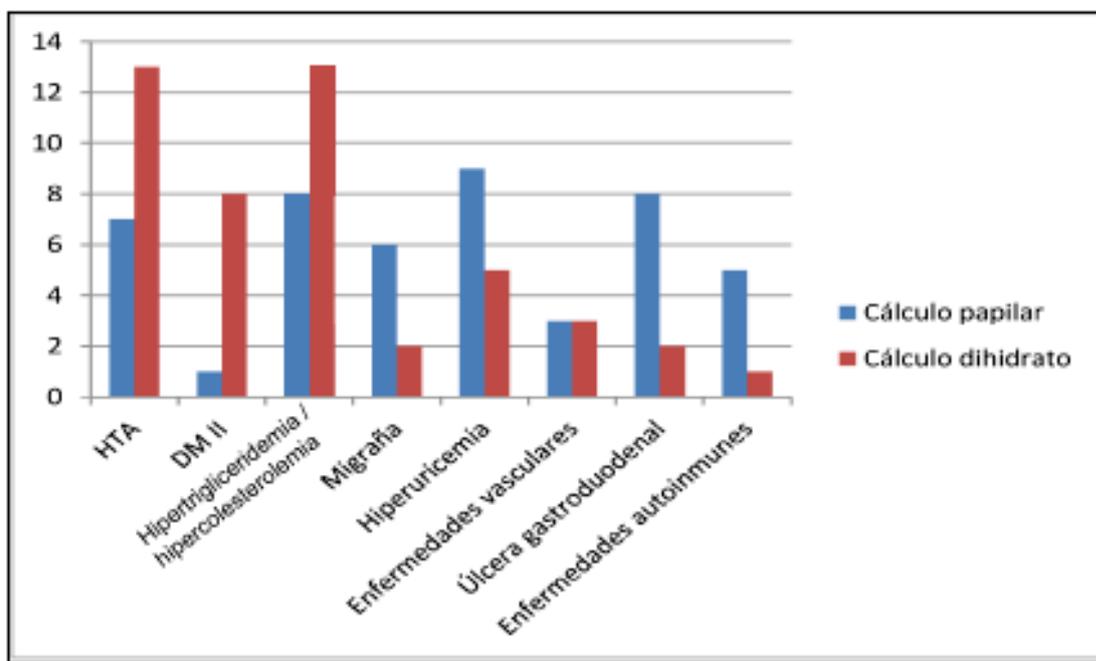


Tabla 11. Relación de enfermedades asociadas en pacientes con cálculos de COM papilar y COD.

COMp	HTA		DM II		Hipertrigliceridemia /hipercolesterolemia		Migraña		Hiperuricemia/ Urato urinario elevado		Enf. Vasculares		Úlcera gastroduodenal		Enf. autoinmunes	
	7	1	8	1	8	8	6	9	3	8 *	5					
COD	13	8 *	13	2	5	3	2	5	3	2	1					
Total	20	9	21	8	14	6	8	14	6	10	6					

*p<0,05

4.2.5 Alimentación. Ingesta de alimentos ricos en fitato

En la encuesta alimenticia realizada a los pacientes, los alimentos que valoramos por su alto contenido de fitatos son las legumbres, frutos secos, fibra dietética, pan integral y otros alimentos integrales. Clasificamos la ingesta de estos alimentos según la frecuencia semanal en que son ingeridos, y se les asigna el siguiente valor:

Nunca : Se le asigna el valor de 0

1-2 días a la semana : Se le asigna el valor de 1

3-4 días a la semana: Se le asigna el valor de 2

En relación a los pacientes con un consumo de fitatos por debajo de la media (2 ó ningún día a la semana), encontramos una proporción de 17/30 (56,6%) pacientes del grupo COMp y 12/30 (40%) en el grupo COD (Tabla 12).

Se realizó un contraste de hipótesis relativo a la media de la población en estudio con media de=2,48 (media consumo global de fitato), utilizando el análisis estadístico T student. La T de cada grupo es mayor que 0,05, por lo tanto, la decisión estadística es mantener la hipótesis nula. Los resultados demuestran que no existen diferencias significativas en el consumo de alimentos ricos en fitatos entre los dos grupos de cálculos.

Tabla 12. Relación entre consumo de alimentos ricos en fitato en cálculos de COM papilar y COD.

Fitatos/nº días de consumo	Consumo bajo fitatos (0-2 días a la semana)	Consumo adecuado fitatos (3-4 días a la semana)	Total
COD	12	18	30
COM papilar	17	13	30

p>0,05

4.2.6 Profesiones con riesgo de exposición a sustancias tóxicas.

Se consideraron profesiones de riesgo a todas aquellas profesiones en que los pacientes están expuestos a sustancias tóxicas en general, por ejemplo: albañiles por la inhalación de polvos de construcción, agricultores y jardineros por su exposición a pesticidas, cocineros por su exposición constante al calor, pintores por su exposición a productos tóxicos y todas aquellas profesiones en contacto con productos de limpieza y desinfección. Así mismo, profesiones sometidas a estrés continuo, como pilotos de aviación y médicos.

En nuestro estudio en relación a las profesiones de riesgo de exposición a sustancias tóxicas, encontramos una proporción de 14/30 (46,6%) pacientes del grupo COMp y 8/30 (26,6%) pacientes del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre la exposición a sustancias tóxicas y los dos grupos de cálculos a estudio. La prueba chi-cuadrado arrojó una significación de 0,184, y al resultar mayor que 0,05 se procede a no rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, se concluye que existen suficientes evidencias estadísticas para afirmar que los promedios de los grupos no tienen diferencias significativas. A pesar de ello, podemos observar una mayor tendencia a la presencia de exposición a sustancias tóxicas en el grupo de COM papilar (46,6%) con respecto al grupo de dihidrato (26,6%) (Tabla 13).

Tabla 13. Relación entre profesiones de riesgo de exposición a sustancias tóxicas con cálculos de COM papilar y COD.

	Riesgo	No riesgo	Total
COM papilar	14	16	30
COD	8	22	30

p>0,05

4.2.7 Sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico

En relación al sobrepeso (IMC >25 kg/cm²) y obesidad (IMC >30 kg/cm²), encontramos una proporción de 21/30 (70%) pacientes del grupo COMp y 23/30 (76,6%) pacientes del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre el índice de masa corporal elevado y los dos grupos de cálculos a estudio. Al aplicar la prueba se obtuvo una significación de 0,770, que al ser mayor que 0,05, afirmamos que no existen evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis nula. La conclusión es que el sobrepeso y obesidad (IMC elevado) es independiente del grupo de pacientes (COM papilar o COD) en el que está ubicado (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre sobrepeso y obesidad con cálculos de COM papilar y COD.

	Sobrepeso y obesidad	No Sobrepeso y obesidad	Total
COM papilar	21	9	30
COD	23	7	30

$p > 0,05$

En relación al síndrome metabólico, encontramos una proporción de 1/30 (3,3%) pacientes del grupo COMp y 7/30 (23,3%) pacientes del grupo COD.

Se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson para verificar la independencia de caracteres entre los pacientes que presentaron criterios para síndrome metabólico y los dos grupos de cálculo a estudio. Al aplicar la prueba se obtuvo una significación menor que 0,05. La conclusión con respecto al síndrome metabólico es que existen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo COD (Tabla 15).

Tabla 15. Relación entre síndrome metabólico con cálculos de COM papilar y COD.

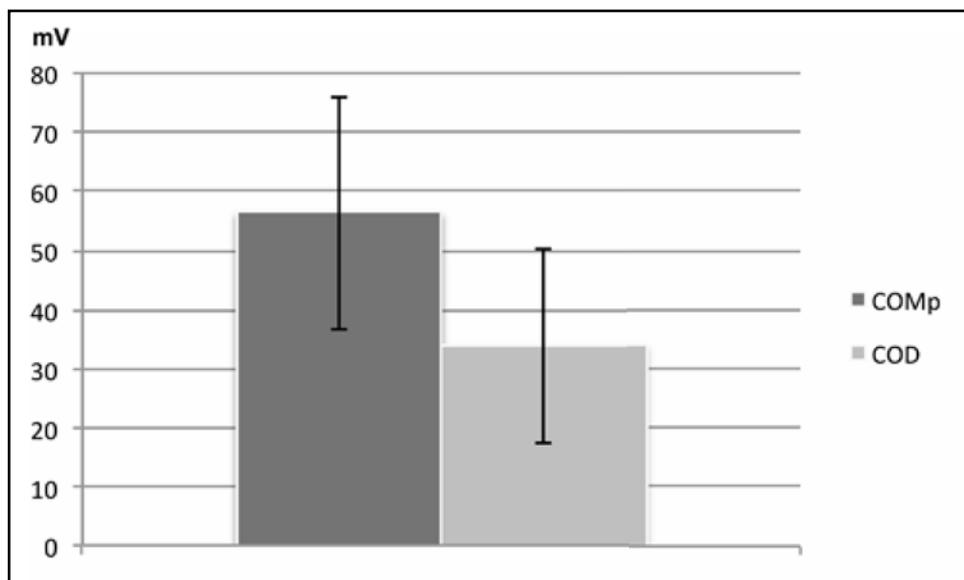
	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico	Total
COM papilar	1	29	30
COD	7*	23	30

*p<0,05

4.2.8 Potencial oxidante-antioxidante (redox) en orina (mV)

Los valores de potencial redox en orina para los cálculos COM papilares tuvieron una media (DE) = 56,4 (19,7); mientras que para los cálculos COD se encontró una media (DE) = 33,9 (16,4).

Se utilizó la prueba T para determinar si las medias de los dos grupos independientes son iguales. El estadístico $t = -4,799$ tiene asociado un nivel de significación $\text{Sig} = 0,000$. En este caso, la significación del estadístico T (0,000) es menor que la significación de la prueba $\alpha = 0,05$. La decisión es rechazar la hipótesis nula y por lo tanto, se concluye que existen suficientes evidencias estadísticas para afirmar que los promedios del potencial redox en orina del grupo de pacientes con cálculo COD y cálculo COMp tienen diferencias significativas (Figura 26) (Tabla 16 y 17) (Anexo 6).

Figura 26. Potencial redox urinario para los cálculos COM papilar y COD.

4.3 Discusión global

➤ Antecedentes familiares/personales de litiasis renal

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, en relación a los antecedentes familiares ni personales de litiasis renal. Se encontraron cifras superiores al 40% (43,3% para el COMp, y 50% para el COD) en relación a los antecedentes familiares de primer orden y mayores al 60 % (60% para el COMp y 80% para el COD) entre los que tenían antecedentes previos de cólico renal. Esta elevada prevalencia de antecedentes personales y familiares también es observada por otros autores, estableciendo que el riesgo de formar litiasis es 2,5 veces mayor en pacientes con historia familiar de litiasis renal⁽⁹⁵⁾. Este mayor riesgo es debido a la combinación de predisposición genética y exposición ambiental (dieta, clima, hábitos de vida)⁽⁹⁶⁾. Se ha propuesto una herencia poligénica para explicar la tendencia a la mayor de formación de cálculos de oxalato cálcico en familias. Mientras que un número de factores genéticos han sido claramente asociados con formas raras de litiasis, la información es aún limitada con respecto a los genes que contribuyen a incrementar el riesgo de formar litiasis renal⁽⁹⁷⁾. Los antecedentes personales previos de litiasis renal expulsiva se han identificado como factor de riesgo para la recurrencia en el caso de oxalato cálcico⁽⁹⁸⁾, lo que podría explicar la alta prevalencia que hemos observado.

En ambos grupos de estudio, el elevado porcentaje de pacientes con antecedentes familiares indica que la presencia de litiasis renal podría estar relacionada con la herencia genética, aunque sin dejar de lado la influencia de los factores medioambientales, tales como la alimentación, el clima, etc; estos cambios también influyen en la composición de la orina, como en el déficit de inhibidores de la cristalización, o en la presencia de nucleantes heterogéneos.

➤ Actividad profesional

En nuestro estudio hemos considerado profesiones de riesgo a los agricultores y jardineros por su periódica exposición a pesticidas y herbicidas empleados para la fumigación, a los trabajadores que utilizan productos de desinfección y limpieza, y las profesiones expuestas a la inhalación de sustancias tóxicas en general. Algunos estudios

sugieren que algunas profesiones de riesgo podrían estar en relación con la formación de cálculos papilares. En la revisión de la literatura encontramos que profesiones como albañiles, mineros, pintores expuestos crónicamente al berilio o al cadmio presentan una mayor incidencia de litiasis renal; probablemente puede atribuirse a la acidosis tubular renal producida por la intoxicación con estos productos⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾. El estrés es otro factor asociado, así se ha encontrado una alta incidencia de litiasis en gerentes de empresas, pilotos⁽¹⁰¹⁾. La influencia de altas temperaturas está también documentada; podemos observar una alta incidencia de litiasis en personal militar que trabaja en climas de cálidos, en los cocineros, así como en los trabajadores de la industria del metal. El mecanismo litogénico de las altas temperaturas tal vez pueda explicarse por un bajo volumen urinario y un incremento de las concentraciones de sustancias promotoras de litiasis, así como la producción de vit D3 por parte de la luz ultravioleta y la subsecuente hipercalciuria⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰²⁾.

En nuestro estudio encontramos una mayor proporción en el caso de los COM papilares, 14/30 (46,6%), comparado con el 8/30 (26,6%) de los de dihidrato. De los 22 pacientes que tuvieron exposición a sustancias tóxicas observamos obreros de la construcción, agricultores y jardineros por su exposición a pesticidas y herbicidas; empleos en los que existe el riesgo de exposición a altas temperaturas como cocineros, profesiones sometidas a estrés como pilotos de aviación, industria química, etc. Estos hallazgos sugieren que la exposición a determinadas sustancias tóxicas generaría un ambiente celular, probablemente por acidosis, hipoxia y generación de radicales libres, que desencadenaría en una lesión papilar, sobre la que se formaría HAP; que al romper el epitelio y entrar en contacto con la orina, mediante un proceso de nucleación heterogénea, generaría la litiasis papilar. Estos resultados también han sido descritos por Pieras et al⁽¹⁰³⁾, sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al tamaño de la muestra.

➤ Sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico

La prevalencia de sobrepeso, definido como el índice de masa corporal elevado (IMC >25 kg/cm²), se estima en un 39,2%, y es más elevada en el sexo masculino (46,4%), en comparación con el grupo de mujeres (32,9%). En España el exceso ponderal se estima que afecta al 54,7% de la población adulta⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾.

En nuestro estudio encontramos una proporción de sobrepeso en 21/30 (70%) pacientes en los cálculos COMp y en 23/30 (76,6%) pacientes en el caso de los cálculos COD. Podemos observar una prevalencia cercana al 70% de sobrepeso en ambos grupos de pacientes litiásicos (incluidos sobrepeso IMC >25 kg/m² y obesidad IMC >30 kg/m²), aunque no encontramos diferencias significativas de un grupo con respecto al otro.

Se han descrito cambios en la excreción urinaria de calcio, oxalato, citrato y ácido úrico asociados a enfermos obesos⁽¹⁰⁶⁾. Estos cambios pueden explicar un aumento en la incidencia de litiasis en estos pacientes. Todavía no se conocen los mecanismos patogénicos concretos que facilitan la formación de litiasis en estos pacientes con sobrepeso. Se ha descrito que la hiperinsulinemia asociada con la obesidad provoca un efecto directo sobre la composición urinaria. Leman y cols., describieron la elevación de calcio asociada con la ingestión de carbohidratos transitoria, probablemente secundaria a la disminución de reabsorción tubular de calcio⁽¹⁰⁶⁾.

La resistencia insulínica, característica en los obesos, genera sobre el riñón un defecto en la producción de amonio, provocando un descenso en el pH urinario. Se ha demostrado en tres series de enfermos litiásicos la relación positiva entre el peso y la disminución de pH urinario⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾. Aunque este hecho tiene habitualmente más influencia sobre las litiasis de ácido úrico, también está relacionado con una disminución de la producción de citrato, constituyendo un factor de riesgo añadido a la formación de litiasis. Distintos autores en estudios prospectivos describen una mayor prevalencia de litiasis de oxalato cálcico y ácido úrico en pacientes con índice masa corporal elevado⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾.

El síndrome metabólico (SM) y la obesidad afectan al 20-30% de la población general en Estados Unidos⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾. El SM es la agrupación de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo para la Diabetes Mellitus tipo II, que incluyen intolerancia a la glucosa, presión arterial elevada, dislipidemia y obesidad central⁽¹¹³⁾. Por lo citado anteriormente, esto se relacionará con la mayor prevalencia de HTA, DMII observada en el grupo de COD. Aunque el mecanismo exacto de asociación entre SM y nefrolitiasis no está aún claro, el SM ha sido asociado con cambios en los constituyentes urinarios incluyendo un bajo pH, disminución de la excreción de citrato, y excreción elevada de calcio y ácido úrico⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾. La prevalencia de litiasis renal esta incrementándose progresivamente, así como la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. En estudios epidemiológicos se ha

observado que la obesidad, la ganancia de peso y la diabetes tipo II se asocian con un incremento de nefrolitiasis⁽¹¹⁵⁾⁽¹¹⁶⁾. Sin embargo, el tipo de litiasis y los factores de riesgo individuales para el síndrome metabólico están aún siendo caracterizados.

Sakhaee y cols., afirman que en aquellas personas sin historia de litiasis renal, el riesgo de formación de litiasis de oxalato cálcico se incrementa con el síndrome metabólico; y en aquellas con historia establecida de cálculos de calcio, el riesgo de precipitación de oxalato cálcico es mucho mayor⁽¹¹⁷⁾.

Respecto al síndrome metabólico en nuestro estudio encontramos una proporción 1/30 (3,3%) en el caso de los COMp y de 7/30 (23,3%) en el caso de los COD. Pudiendo observar una mayor prevalencia de este síndrome en el grupo COD, encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de este grupo. Es la primera vez que se establecen diferencias en la prevalencia de SM en distintos tipos de cálculos. El hecho de que existan diferencias tan claras sugiere que el sobrepeso, la DMII, la HTA, son factores de riesgo más asociados a la litiasis COD, y que el control de éstos debe ser importante en su prevención y tratamiento.

➤ Alimentación/dieta

La composición de la orina está influenciada por la alimentación; y muchos factores dietéticos han sido implicados en el riesgo de nefrolitiasis. Tal es el caso del calcio, las proteínas animales, el oxalato, el sodio, el magnesio y el potasio. Existen controversias en los distintos estudios en cuanto a la dieta y el riesgo litiásico, esto es debido probablemente a que no existen cuestionarios de alimentación universalmente aceptados para una valoración uniforme⁽¹¹⁸⁾.

El consumo de citrato (a través de alimentos o fármacos que contengan citrato), causa un incremento del pH urinario, lo que resulta en un incremento de la excreción de citrato. En este caso, el pH urinario tiene que ser controlado para evitar la cristalización del fosfato de calcio. El citrato disminuye la supersaturación de calcio debido a su capacidad de complejar iones de calcio y a su actividad inhibidora de la cristalización⁽¹¹⁹⁾. El citrato y el fitato son los únicos inhibidores de la cristalización que pueden ser tomados en la dieta o en productos farmacológicos.

Los alimentos ricos en oxalatos (chocolate, té verde, espinacas, soja) pueden representar un riesgo de formación de COMp. Sin embargo, existen variaciones individuales que pueden contribuir a la excreción urinaria de oxalato. El oxalato urinario exógeno puede estar entre el 10% al 50%, en particular, en la presencia de hiperabsorción de oxalato o en presencia de un ratio adverso calcio/oxalato en el intestino⁽¹²⁰⁾⁽¹²¹⁾. Además, es necesario considerar el ácido ascórbico (Vit C), que es un precursor de oxalato. Un estudio que incluyó 186 pacientes con litiasis de oxalato con o sin hiperoxaluria, demostró una asociación inversa entre la excreción de oxalato urinario y la ingesta de calcio, y una relación positiva con la ingesta de ascorbato⁽¹²²⁾.

Distintos estudios han demostrado la importancia de la ingesta de agua en la formación de litiasis, cuando la ingesta es menor de 1Lt/día, el riesgo de formación de litiasis es mucho mayor⁽¹²³⁾. A pesar de creencias previas, hay estudios observacionales que han encontrado que el café, el té, la cerveza y el vino están asociados con un riesgo disminuido de formación de litiasis⁽¹²⁴⁾. Aunque teóricamente los jugos cítricos podrían reducir el riesgo de formación de litiasis, el consumo de zumo de naranja no estuvo asociado con la formación de litiasis, a diferencia del zumo de uva, que estuvo asociado con un incremento del 40% de riesgo litiásico, por un mecanismo aún desconocido⁽¹²⁵⁾. Estudios observacionales previos sugieren un incremento del riesgo litiásico en aquellas personas con un consumo habitual elevado de bebidas tipo sodas. Sin embargo, después de controlar otros componentes dietéticos, el consumo de sodas (incluyendo soda con cafeína, sin cafeína, soda dietética o convencional), no estuvo asociado con el riesgo de formación de litiasis⁽¹²⁴⁾.

El fitato está presente principalmente en los cereales y legumbres, frutos secos, alimentos integrales, sin que exista una producción endógena significativa del mismo; puede inhibir la nucleación heterogénea del oxalato cálcico y la nucleación homogénea del fosfato cálcico. En nuestro estudio, en relación al consumo de alimentos ricos en fitato, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, aunque sí un consumo bajo de nivel de fitatos con respecto a la media en ambos grupos. Estudios epidemiológicos revelan una asociación inversa entre ingesta de fitato y riesgo de litiasis renal en mujeres jóvenes⁽⁵⁰⁾.

En nuestro estudio observamos pacientes con una dieta muy baja en fitato (0-2 días a la semana), con una mayor proporción en el grupo de litiasis de COMp 17/30 (56,6%) que en el grupo COD 12/30 (40%), lo que podría sugerir una relación entre el consumo bajo de fitatos y la litiasis cálcica monohidrato papilar; no obstante, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, resultados similares a otros autores⁽¹⁰³⁾. Resulta necesario considerar que el consumo adecuado de fitatos se considera a partir de 3-4 días de frecuencia semanal, de manera que la media de consumo de fitatos (2.48) de los pacientes seleccionados está por debajo de lo normal. Estos resultados sugieren que existe un bajo consumo de alimentos ricos en fitatos en la población estudiada. Como consecuencia de este hecho, la capacidad inhibidora de las correspondientes orinas estará reducida en ambos casos, y por tanto, constituye un factor de riesgo para los dos tipos de litiasis.

➔ Enfermedades asociadas

⇔ Hipertensión

El primer estudio que sugirió correlación entre hipertensión y litiasis renal fue el desarrollado por Tibblin et al en 1967⁽¹²⁶⁾. Veinte años después, un análisis de hombres europeos entre 45 y 49 años, parte del Olivetti Prospective Heart Study reportado por Capuccio⁽¹²⁷⁾, mostró que hombres hipertensos (con una presión sistólica mayor de 160 mmHg), tienen una mayor probabilidad de padecer litiasis renal comparado con los normotensos.

La hipertensión arterial definida como presión sistólica >160 mmHg o diastólica > 95 mmHg, tiene entre la población litiásica en general una prevalencia del 20 al 32 %, en donde la litiasis más frecuentemente asociada es la cálcica y la de ácido úrico. Borghi y Madore et al, en distintos estudios prospectivos para clarificar el rol de la hipertensión en la litiasis renal, confirmaron la asociación entre hipertensión y nefrolitiasis⁽¹²⁸⁾⁽¹²⁹⁾.

En nuestro estudio observamos una prevalencia de HTA de 20 de 60 enfermos (33%). Si comparamos los dos grupos, observamos que en el grupo de COMp hay 7/30 (23,3%) pacientes, y 13/30 (43,3%) pacientes en el grupo de COD. Observamos un mayor porcentaje de pacientes hipertensos en el grupo COD, no obstante no encontramos una

diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Una posible explicación en los cálculos COMp puede atribuirse al daño celular que puede causar la hipertensión arterial sobre la papila renal, sobre la cual pudiera asentarse el cálculo; mientras que en los COD por la generación de gran cantidad de materia orgánica sobre la que nuclearán los cristales de oxalato cálcico en las cavidades renales, dando lugar a la formación de futuros cálculos.

⇔ Diabetes mellitus/Hiperglicemia

Diversos estudios sugieren que la resistencia a la insulina se encuentra asociada a la litiasis de ácido úrico. La litiasis de ácido úrico comprende el 35 y 13% en pacientes con o sin diabetes tipo II respectivamente. Entre los formadores de litiasis úricas, el 27,8% tiene diabetes mellitus II⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾.

La resistencia a la insulina puede contribuir a la disminución del pH urinario. La insulina estimula la síntesis de amonio, reduce la amoniogénesis en estados insulino resistentes, pudiendo llevar a una disminución de la excreción urinaria de amonio y a una mayor saturación de oxalato cálcico y fosfato cálcico⁽¹³⁰⁾.

Según criterios de definición, la prevalencia de diabetes e hiperglicemia se encuentra entre un 5-10% en la población general⁽¹³¹⁾⁽¹³²⁾.

En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 15% (9 de 60 casos), que concuerda con lo hallado con Schroder que encontró prevalencias similares⁽¹³³⁾.

La proporción observada en los cálculos de COMp es de 1/30 pacientes (3,3%), mientras que en los cálculos de COD es de 8/30 pacientes (26,6%). Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa con respecto al grupo de COD, lo que sugiere que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de la litiasis de COD; hallazgos similares son descritos por otros autores⁽¹³³⁾. Una probable explicación, al igual que en el resto de enfermedades crónicas, es que la presencia de mayor cantidad de materias orgánicas (incluyendo ácido urico), actuarán como nucleante heterogéneo del oxalato cálcico.

⇔ Hiperuricemia/Urato urinario elevado

La prevalencia de hiperuricemia en la población general se sitúa alrededor del 5%⁽¹³⁴⁾, y dado que el ácido úrico es un nucleante heterogéneo de la cristalización de oxalato cálcico, es importante conocer su relación con la litiasis cálcica.

En nuestro estudio encontramos hiperuricemia/urato urinario elevado en 14/60 pacientes (23,3%); de los cuales los COMp fueron 9/30 (30%) y los COD fueron 5/30 (16,6%), no encontrando una relación estadísticamente significativa, probablemente por el bajo tamaño muestral. Otros autores, a diferencia de nuestro caso, encuentran un mayor porcentaje en el grupo de COD, dando como posible explicación a ello, que los niveles elevados de ácido úrico generan peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, produciendo mayor cantidad restos celulares, que serán nucleantes heterogéneos para los cristales de oxalato cálcico, a lo que si le sumamos una baja eficacia urodinámica, tendremos un mayor porcentaje de cálculos de oxalato cálcico dihidrato. En nuestro caso, el porcentaje superior de hiperuricemia/urato urinario elevado en el grupo COMp puede explicarse considerando que la elevada concentración de ácido úrico en sangre puede superar los valores correspondientes a la saturación, y dar lugar a la precipitación de uratos, en forma de sal sódica y/o potásica, en los capilares situados en la zona de la punta de la papila. La formación de estas agujas cristalinas dará lugar a la génesis de lesiones que iniciaría el proceso de calculogénesis papilar. De hecho, se ha observado que algunos cálculos papilares presentan abundante cantidad de cristales aciculares de urato sódico/potásico en la zona de unión con la papila renal⁽¹³⁵⁾.

⇔ Úlcera gastroduodenal

La prevalencia de ulcus gástrico en nuestro medio es el 7%⁽¹³⁶⁾. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de 10/60 pacientes (16%). Encontramos una mayor proporción en el grupo COMp 8/30 (26,6%) pacientes frente a 2/30 (6,6%) pacientes en los de COD, encontrando una relación estadísticamente significativa a favor del grupo de litiasis COMp. Este mayor porcentaje en el grupo COMp se puede explicar por la probable lesión epitelial común de ambas enfermedades⁽¹³⁷⁾, la producción de radicales libres, la peroxidación de lípidos que forman las membranas celulares, etc., dará lugar a lesiones del tejido intrapapilar, que experimentará procesos de calcificación

por hidroxapatita. Estas calcificaciones inducirán el desarrollo de los cálculos papilares al entrar en contacto con la orina.

⇔ Enfermedades autoinmunes

En nuestro estudio encontramos una proporción de 5/30 (16,6%) pacientes del grupo COMp y de 1/30 (3,3%) del grupo COD, con una mayor tendencia a favor del grupo COMp, aunque sin diferencias estadísticamente significativas; esto probablemente se deba a la existencia de alguna alteración inmune que podría afectar la eliminación de los desechos celulares (inductores de cristalización)⁽²⁷⁾.

Es interesante profundizar en la relación que puede existir entre el sistema inmune y la litiasis renal. Una de las hipótesis que pueden explicar mayor asociación, es que el fallo del sistema inmune podría generar mayor lesión celular de no eliminarse los desechos celulares y perder la capacidad regenerativa de los tejidos, pudiendo esto explicar la mayor prevalencia en el grupo papilar frente al de COD.

⇔ Estrés oxidativo en orina

Actualmente se desconoce la relación existente entre la capacidad oxidante-antioxidante de una orina con el desarrollo de los distintos tipos de litiasis. Una actividad elevada de estrés oxidativo se relacionará con una actividad antioxidante deficitaria del individuo.

En nuestro estudio, el potencial redox en orina para los cálculos COMp tuvo una media (DE) = 56,36 (19,68); mientras que para los cálculos de COD una media (DE) = 33,93 (16,37), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El estrés oxidativo es consecuencia del exceso de producción de radicales libres y del fallo del mecanismo de defensa antioxidante que protege las células de los radicales libres. Los antioxidantes pueden ser enzimáticos o no enzimáticos. Los antioxidantes enzimáticos incluyen la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión transferasa y catalasa. Los antioxidantes no-enzimáticos incluyen

moléculas de bajo peso molecular, como el ácido ascórbico, vitamina E, ácido úrico, N-acetyl-cysteina, flavonoides, carotenoides, polifenoles y fitato. Cuando los radicales libres son generados en exceso y/o sus cantidades exceden lo que puede ser manejado por el mecanismo de defensa antioxidante, se produce un daño celular considerable, incluyendo alteraciones del DNA, proteínas y lípidos, resultando además un alto consumo de antioxidantes.

La orina es un producto de la filtración de la sangre, y por tanto, refleja la composición de la misma, incluyendo iones y moléculas de bajo peso molecular, como sales, vitaminas y minerales. Un alto nivel de destrucción de antioxidantes en los tejidos se reflejará en una disminución de la excreción de antioxidantes de bajo peso molecular. Si los antioxidantes no pueden compensar el daño de los radicales libres, o si la formación de radicales es excesiva, el balance oxidante/antioxidante está a favor de los oxidantes, resultando estrés oxidativo⁽¹³⁸⁾. Se han descrito diferentes métodos para determinar la capacidad antioxidante de un líquido biológico. Uno de ellos está basado en la reducción antioxidante del ión férrico a ión ferroso, el cual forma complejos con un colorante específico, generando un producto coloreado que puede ser medido espectrofotométricamente⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾. El potencial redox de una solución acuosa es la medida de su tendencia para actuar como medio oxidante o reductor, de tal manera que un potencial más negativo indica una mayor capacidad reductora o actividad antioxidante. En contraste, los agentes oxidantes tendrán un elevado potencial redox, y por tanto, la disminución del status antioxidante urinario debe implicar un incremento en su potencial redox. Así, individuos con un alto grado de estrés oxidativo excretarán orina con baja capacidad antioxidante y altos valores de potencial redox.

En un estudio preliminar, demostramos que el potencial redox urinario medido con un electrodo de platino, se correlacionó con la capacidad antioxidante, medida mediante el ión ferrico y el colorante 1,10-phenantrolina, demostrando la aplicabilidad de ambas metodologías. Los resultados del presente estudio demuestran que las muestras de orina de formadores de cálculos COMp tienen potenciales redox significativamente más elevados que los litiásicos que forman cálculos de COD, sugiriendo que estos pacientes son deficientes en antioxidantes debido al incremento de estrés oxidativo. La formación de cristales en las placas de Randall han sido asociados con las fibras de colágeno y residuos celulares⁽¹⁴¹⁾, indicando que la formación de las placas de Randall son similares

a la mineralización de la matriz extracelular, implicando a especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾. De hecho, se ha comprobado que extractos de plantas que protegen contra el desarrollo del estrés oxidativo han manifestado actividad claramente antiurolitiásica⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾.

Los procesos de mineralización distrófica se han observado comúnmente en tejidos blandos como resultado de la presencia de lesiones. La mayoría de tejidos blandos pueden llegar a calcificarse, pero los riñones, tendones, y tejido cardiovascular aparecen particularmente predispuestos⁽¹⁴⁹⁾. Aunque el desarrollo de tejido de calcificaciones tisulares depende de la existencia de una lesión, que actúa como inductora, la continuación de este proceso depende de la presencia de moduladores y/o deficiencia de inhibidores de la cristalización⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁶⁾. Por ejemplo, algunas carboxi proteínas, como la osteopontina, puede ligarse a HAP, reclutando macrófagos que eliminan estas calcificaciones o previenen su progresión⁽¹⁵⁰⁻¹⁵⁵⁾. Aquí podría estar la relación con las enfermedades autoinmunes. Los inhibidores de la cristalización (nucleación y crecimiento), previenen el desarrollo HAP, como ocurre con sustancias de bajo peso molecular como el pirofosfato, magnesio y fitato⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾. En el tejido papilar estas calcificaciones se forman en la membrana basal del asa de Henle o cerca a la vasa recta⁽¹⁵⁹⁻¹⁶⁰⁾, ambas regiones ricas en colágeno⁽¹⁶⁰⁾. Debido a la formación de grupos de carboxilato, esta alteración del colágeno puede actuar como nucleante heterogéneo muy efectivo de HAP⁽¹⁶¹⁾.

Es importante destacar que este estudio supone la primera prueba objetiva del incremento de estrés oxidativo/déficit de antioxidantes en los pacientes con litiasis renal de oxalato cálcico monohidrato papilar, lo que plantea la necesidad de evaluar la terapia con antioxidantes en este tipo de pacientes.

2. Conclusiones

CONCLUSIONES

5. Conclusiones

1

Existe una elevada prevalencia de antecedentes familiares en ambos grupos (40%), (43% en el COMp y 50% en el COD), sin diferencias estadísticamente significativas; también observamos una elevada presencia de antecedentes personales (60%), (60% en el COMp y 80% en el COD), sin diferencias estadísticamente significativas. Estos hallazgos confirman que el factor genético familiar, así como la historia personal de litiasis son factores muy prevalentes en ambos grupos de pacientes.

2

Se observa un bajo consumo de fitatos en ambos grupos de pacientes, siendo algo más prevalente en el grupo de COMp (56%) que en el COD (40%), sin diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, se confirma que el déficit de fitatos es un factor asociado a la litiasis oxalocálcica.

3 Con respecto a las profesiones de riesgo por exposición a sustancias tóxicas, observamos una mayor proporción en el grupo de las litiasis COMp (46,6%) frente al grupo COD (26,6%), sin diferencias estadísticamente significativas, probablemente atribuible al bajo tamaño muestral.

4 Se observa una prevalencia de hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia cercana al 35%, con mayor proporción en el grupo dihidrato (43,3%) respecto al grupo papilar (26,6%), sin que existan diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

5 Se observa una elevada prevalencia de HTA (33%), con mayor proporción en el grupo de los cálculos de COD (43,3%) frente a los del grupo COMp (23,3%), sin existir diferencias estadísticamente significativas.

6 La prevalencia de la diabetes mellitus II es del 15% en ambos grupos, con una mayor proporción para los cálculos COD (26,6%) frente a los cálculos COMp (3,3%), con diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, la diabetes mellitus es un factor más asociado a la litiasis COD.

7 La prevalencia de la relación hiperuricemia/ urato urinario elevado es del 23%, con mayor proporción en los cálculos COMp (30%), frente a los de COD (16,6%), sin diferencias significativas.

8 La úlcera gastroduodenal presentó una prevalencia del 16%, con diferencias estadísticamente significativas a favor de los cálculos COMp (26,6%), frente al COD (6,6%), sugiriéndonos que la úlcera gastroduodenal es un factor más asociado a los cálculos COMp.

9 Existe una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en el grupo COMp (16,6%), frente al COD (3 %), con una clara tendencia a favor del grupo COMp, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

10 En relación al índice de masa corporal elevado, observamos una prevalencia del 70% , con una proporción 21/30 (70%) en el caso de los COMp, y de 23/30 (76,6%) pacientes en el caso de los COD, sin que existan diferencias significativas.

11 Con respecto al síndrome metabólico encontramos una proporción 1/30 (3,3%) en el caso de los COMp y de 7/30 (23,3%) pacientes en el caso de los COD, con una clara tendencia a favor del grupo COD, encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de este grupo.

12 En la bioquímica urinaria encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en la excreción como en la concentración de oxalato y urato a favor de los cálculos COMp frente al COD. Se observan diferencias significativas tanto en la excreción y concentración de calcio, a favor grupo de COD frente al COMp. En el resto de parámetros analizados entre ambos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

13 En relación a la bioquímica sanguínea no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros analizados.

14 Hemos descrito un nuevo método para valorar el estrés oxidativo en orina, al medir el potencial redox con un potenciómetro y un electrodo combinado de platino/calomelanos.

15 Al comparar los resultados del potencial redox en orina objetivados con la metodología anterior, observamos diferencias estadísticamente significativas a favor de un mayor potencial redox en el grupo COMp frente al COD. Estos resultados confirman que el estrés oxidativo está asociado a la litiasis COMp.

6. Bibliografía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheneider H.J. “Epidemiology of urolithiasis”, in Schneider HJ, Peacock M, Robertson WG, Vahlensieck W: Urolithiasis: Etiology, Diagnosis. Berlin: Springer Verlag; 1985. p.137.
2. Clark J.Y, Thompson I.M, Optenberg S.A. “Economic impact of urolithiasis in the United States”. J Urol 1995; 154: 2020.
3. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000. Eur Urol. 2003; 44: 709-13.
4. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, Villavicencio Mavrich H. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. Actas Urol Esp. 2007; 31(5): 511-520.
5. Grases F, Conte A, March JG, Genestar C, Costa-Bauzá A, Martin M, Vallescar R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. Int Urol Nephrol. 1994; 26(2): 145-50.
6. Uribarri J, Oh M, Carrol HJ. The first kidney stone. Ann Int Med. 1989; 111: 1006-9.
7. Richet G. The Chemistry of urinary stones around 1800 : a first in clinical chemistry. Kidney Int 1995; 48: 876-86.
8. Evans AP, Lingeman JE, Coe FL. Randall`s plaque of patients with nephrolitiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest. 2003; 111: 607-616.

9. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993; 7: 1081-106. Prien El. The riddle of Randall's plaques. *J Urol*.1975; 114: 500-507.
10. Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. *Arch Esp de Urol* 2001; 54,9: 861-871.
11. Grases Felix, Costa-Bauza Antonia, Prieto Rafael. Renal litiasis and nutrition. *Nutrition Journal*. 2006; 5: 23.
12. Grases F, Millan A. Production of calcium oxalate monohydrate, dihydrate or trihydrate. A comparative study. *Urol Res* 1990; 18: 17-20.
13. Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta*. 2002; 322: 29-36.
14. Ackermann D, Brown P, Finalyson B. COD production. *Urol Res* 1988; 16: 219.
15. Grases F, Costa-Bauzá A. Origin and types of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi. *Urology*. 2010; 76: 1339-1345.
16. Hartig T. Über das Klebermehl. *Bot Z* 1855; 13: 881-882.
17. Hartig T. Weitere Mitteilungen, das Klebermehl (Aleuron) betreffend. *Bot Z* 1856; 14: 257-269.
18. Raboy V. myo-Inositol-1,2,3,4,5,6-hexakisphosphate. *Phytochemistry* 2003; 64: 1033-1043.
19. McCance RA, Widdowson EM. Mineral metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries. *J Physiol* 1942; 101: 44-85.
20. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR, Darby WJ. Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia. *Arch Int Med* 1963; 111: 407-428.

21. Graf E, Empson KL, Eaton JW. Phytic acid. A natural antioxidant. *J Biol Chem* 1987; 262: 11647-11650.
22. Lee SH, Park HJ, Chun HK, Cho SY, Cho SM, Lillehoj HS. Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. *Nutr Res* 2006; 26: 474-479.
23. Lee SH, Park HJ, Chun HK, Cho SY, Jung HJ, Cho SM, Kim DY, Kang MS, Lillehoj HS. Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high-cholesterol diet. *Nutr Res* 2007; 27: 505-510.
24. Grases F, March JG, Prieto RM, Simonet BM, Costa-Bauza A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary phytate in calcium oxalate stone formers and healthy people-dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 162-164.
25. Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Prieto RM, Costa-Bauza A, March JG, Shamsuddin AM. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP6 or phytate) in humans. *Biofactors* 2001; 15: 53-61.
26. Grases F, Costa-Bauza A. Phytate (IP6) is a powerful agent for preventing calcifications in biological fluids: usefulness in renal lithiasis treatment. *Anticancer Res* 1999; 19: 3717-3722.
27. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CD, McCarthy GM, Landis RC, Haskard DO. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: A vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res* 2005; 96: 1248-1256.
28. Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol* 1962; 203: 671-675.
29. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. Inhibitory effect of phosphonates on formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970; 1: 12-18.

30. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165: 1262-1264.
31. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997; 29: 55-62.
32. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
33. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 484-490.
34. Redey SA, Razzouk S, Rey C, Bernache-Assollant D, Leroy G, Nardin M, Cournot G. Osteoclast adhesion and activity on synthetic hydroxyapatite, carbonated hydroxyapatite, and natural calcium carbonate: relationship to surface energies. *J Biomed Mater Res* 1999; 45: 140-147.
35. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, Chen L, Martinet B, Carpentier A. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans *C R Acad Sci III* 1997; 320: 49-57.
36. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AC, Howard SL, Oshry LJ. Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol* 1983; 113: 143-155.
37. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, Doty SB, Butler WT, Prince CW. Osteopontin-hydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin-gel. *Bone Miner* 1993; 22: 147-159.
38. Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochem J* 1996; 317: 59-64.

39. Govindaraj A, Selvam R. An oxalate-binding protein with crystal growth promoter activity from human kidney stone matrix. *BJU Int* 2002; 90: 336-344.
40. Yamate T, Kohri K, Umekawa T, Amasaki N, The effect of osteopontin on the adhesion of calcium oxalate crystals to Madin-Darby canine kidney cells. *Eur Urol* 1996; 30: 388-393.
41. Ruoslahti E, Obrink B. Common principles in cell adhesion. *Exp Cell Res* 1996; 227: 1-11.
42. Grases F, Kroupa M, Costa-Bauza A. Studies on calcium oxalate monohydrate crystallization: influence of inhibitors. *Urol Res* 1994; 22: 39-43.
43. Grases F, Isern B, Perello J, Costa-Bauza A. The role of glycoproteins in calcium oxalate crystal development. *BJU Int* 2004; 94: 177-181.
44. Grases F, Ramis M, Costa-Bauza A. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. *Urol Res* 2000; 28:136-140.
45. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A. Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 1998; 78: 296-301.
46. Grases F, Llobera A. Determination of phytic acid in urine by ICP atomic emission spectrometry. *Anal Lett* 1996; 29: 1193-1199.
47. Grases F, Simonet BM, March JG, Prieto RM. Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between oral intake and urinary excretion. *BJU Int* 2000; 85: 138-142.
48. Grases F, Garcia-Gonzalez R, Torres JJ, Llobera A. Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 261-265.

49. Conte A, Piza P, Garcia-Raja A, Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. Urinary lithogen risk test: usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). *Arch Esp Urol* 1999; 52: 305-310.
50. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885-891.
51. Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley HR. Idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1958; 259: 802-807.
52. Robertson WG, Peacock M. Pathogenesis of urolithiasis. En: Schneider HJ, Peacock M, Robertson WG, Vahlensieck W eds. *Urolithiasis: Etiology. Diagnosis.* Springer-Verlag, New York 1985; 185-334.
53. Hodgkinson A. Citric acid excretion in normal adults and in patients with renal calculus. *Clin. Sci.* 1962; 23: 203-212.
54. Conte A, Roca P, Gianotti M, Grases F. On the relation between citrate and calcium in normal and stone former subjects. *Int Urol Nephrol.* 1989; 21: 369-373.
55. Pak CYC. Citrate and renal calculi. New insights and future directions. *Amer J Kidney Dis.* 1991; 17: 420-425.
56. Castillo R, Huerta P. Estrés Oxidativo y daño renal. *CIMEL* 2003, Volumen 8 (1): 43-52.
57. Barber AA, Berheim F. Lipid peroxidation: Is measurement occurrence and significance in animal tissues. *Adv Gerontol Res* 1967; 2: 355-403.
58. Halliwell B, Gutteridge JMC. The importance of free radicals and catalytic metal ions in humans disease. *Mol Aspects Med* 1985; 8: 89-103.

59. Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 227-250.
60. Holoch PA, Tracy CR. Antioxidants and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Endourology* 2011; 25 (12): 1903-8.
61. Klahr S. Oxygen radicals and renal diseases. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 140-143.
62. Gwinner W, Deters-Evers U, Brandes RP, Kubat B, Koch KM. Antioxidant-oxidant balance in the glomerulus and proximal tubule of the rat kidney. *J Physiol* 1998; 509: 599-606.
63. Hahn S, Krieg RJ, Hisano S, Kuemmerle NB. Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol* 1998; 13: 195-198.
64. Galle J, Heemeier K, Wanner C. Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 71): S62-S65.
65. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effects of lipoprotein on mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 1998; 56 (Suppl 71): S51-S53.
66. Takemura T, Yoshioka K, Murakami K, Alkano N. Cellular localization of inflammatory cytokines in human glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1994; 424: 459-464.
67. Rovin B, Phan L. Chemotactic factors and renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1065-1084.
68. Sandau K, Pfeilschifter J. Nitric oxide and superoxide induced p53 and Bax accumulation during mesangial cell apoptosis. *Kidney Int* 1997; 52: 378-386.
69. Chen H, Tan M, Guh J. Native and oxidized low-density lipoproteins enhance superoxide production from diabetic rat glomeruli. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23: 133-137.

70. Shah S V. Role of iron in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 37 (Suppl 2): S30-S33.
- 71 Zager R, Burkhart K. Myoglobin in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, a mitochondrial electron transport. *Kidney Int* 1997; 51: 728-738.
72. Barrouillet M, Moiret A, Cambar J. Protective effects of polyphenols against cadmium-induced glomerular mesangial cell myocontracture.. *Arch Toxicol* 1999; 73: 485-488.
73. Baliga R, Ueda N, Walker P, Shah S. Oxidant mechanism in toxic acute renal failure. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 971-997.
74. Zager R. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 1996; 49: 741-751.
75. Vielhauer V, Anders H, Mack M. Obstructive nephropathy in the mouse: progressive fibrosis correlates with tubulointerstitial chemokine expression and accumulation of CC chemokine receptor 2- and 5- positive leukocytes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1173-1187.
76. Ou Z, Notiri Y, Natori Y. Gene expression of CC chemokines in experimental acute tubulointerstitial nephritis. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 41-47.
77. Nickenig G, Strehlow K, Baumer A. Negative feedback regulation of reactive oxygen species on AT1 receptor gene expression. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 795-803.
78. Evelson P, Travacio M, Repetto M, Escobar J. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. *Arch. Biochem. Biophys* 2001; 388: 261-266.
79. Berry C, Hamilton C, Brosnan M, Magill F, Berg G. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation* 2000; 101: 2206-2212.

80. Jaimes E, Galceran J, Raij L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54: 775-784.
81. Onozato M, Tojo A, Goto A. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. *Kidney Int* 2002; 61: 186-194.
82. Bowie A, O'Neill L. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 2000; 165: 7180-7188.
83. Laroubi A, Touhami M, Farouk L, Zrara I. Prophylaxis effect of *Trigonella foenum graecum* L. seeds on renal stone formation in rats. *Phytother Res* 2007; 21: 921-925. doi: 10.1002/ptr.2190.
84. Touhami M, Labouri A, Elhabazi K, Loubna F, Zrara I. Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model. *BMC Urol* 2007; 7: 18. doi: 10.1186/1471-2490-7-18.
85. Itoh Y, Yasui T, Okada A. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J Urol* 2005; 173: 271-275.
86. Thamiselvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int* 2005; 96: 117-126. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05579.x
87. Farooq SM, Ebrahim AS, Asokan D, Sakthivel R. Credentials of spirulina diet on stability and flux related properties on the biomineralization process during oxalate mediated renal calcification in rats. *Clin Nutr* 2005; 24: 932-942. doi:10.1016/j.clnu.2005.06.005.
88. Huang HS, Chen J, Chen CF, Ma MC. Vitamin E attenuates crystal formation in rat kidneys: roles of renal tubular cell death and crystallization inhibitors. *Kidney Int* 2006; 70: 699-710. doi:10.1038/sj.ki.5001651.
89. Veena Ck, Josephine A, Preetha SP. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucoidan. *Life Sci* 2006; 79: 1789-1795. doi: 10.1016/j.lfs.2006.06.014.

90. Hadjzadeh MA, Khoei A, Hadjzadeh Z. Ethanolic extract of nigella sativa L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J* 2007; 4: 86-90.
91. Rose N.C., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993; 14: 426-430.
92. Grases F, García Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997; 263: 43-55.
93. Najeeb Q, Massod I, Bhaskar N, Kaur Harnam. Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013; 24: 60-66.
94. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP Defined metabolic syndrome, Diabetes and prevalence of Coronary heart disease among NHANES III. Participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-14.
95. Galan JA, Conte A, Llobera A, Costa-Bauzá A, Grases F. A comparative study between etiological factors of calcium oxalate monohydrate and calcium oxalate dehydrate urolithiasis. *Urol Int* 1996; 56: 79-85.
96. Curhan GC, Willet W, Rimm E. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1568-73.
97. Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N Engl J Med* 1968; 278 (24): 1313-8.
98. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. Prospective study on the efficacy of selected treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. *European Urology* 2003; 44: 467-474.
99. Scott R, Fitzgerald-Finch, Cunningham C, Ottoway JM, Fell GS. The importance of chronic cadmium poisoning in renal stone formation. A five year study. In Smith LH, Robertson G, Finlayson B. *Urolithiasis. Clinical and Basic Research*. New York: Plenum Press, 1981. p 353.

100. Ferrie B, Scott R. Occupation and urinary tract stone disease. *Urology* 1984; Vol 25 (5): 443-445.
101. Robertson GW. Epidemiology of urinary stone disease. *Urol Res* 1990; 18 (suppl 1): S3-S8.
102. Atan L, Andreoni C, Ortiz V. High kidney risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005; 65 (5): 858-861.
103. Pieras Ayala E. Litiasis de Oxalato Cálcico Monohidrato Papilar y de Cavidad: Estudio comparativo de factores etiológicos (Tesis doctoral). Palma de Mallorca: Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud; 2004.
104. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 460.
105. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*. 2004; 172: 159.
106. Lemann Jr J, Piering WF, Lennon EJ. Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *N Engl J Med*. 1969; 280: 232.
107. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004; 65: 1422.
108. Chou YH, Su CM, Li CC. Difference in urinary Stone components between obese and non-obese patients. *Urol Res*. 2011; 39: 283-7.
109. Sáenz J, Páez A, Alarcón R. Obesidad como factor de riesgo para la recidiva litiásica. *Actas Urol Esp*. 2012; 36 (4): 228-233.
110. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the UK. Between 1958 and 1976. *J Chronic Dis* 1979; 32: 469-76.

111. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
112. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-241.
113. Jeong IG, Kang T, Bang JK. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 383-8.
114. Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 174-80.
115. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455-62.
116. Ando R, Suzuki S, Nagaya T. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int. J. Urol* 2011; 18: 131-8.
117. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf N. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Trasplant* 2012; 27: 3201-3209.
118. En: Stone disease. Editors. Segura J, Conort P, Khouri S. Edition 21, Edición 2003.1st International Consultation on Stone Disease.
119. Ashby RA, Sleet RJ. The role of citrate complexes in preventing urolithiasis. *Clin Chim Acta* 1992, 210: 157-165.
120. Holmes RP, Goodman Ho, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001, 59: 270-276.
121. Siener R, Ebert D, Nicolay C. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 2003, 63: 1037-1043.

122. Curhan GC, Willet W, Rimm E. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
123. Curhan GC, Willet W, Rimm EB. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (3): 240-7.
124. Curhan GC, Willet W, Speizer FE. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128 (7): 534-40.
125. Wabner C, Park C. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405-9.
126. Tibblin G. A population study of 50 years old men. An analysis of the non-participation group. *Acta Med Scand* 1965, 178: 453-459.
127. Capuccio F, Strazzullo P. kidney stones and hypertension: Population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990; 300: 1234-1236.
128. Borghi L, Meschi T, Guerra A. Essential arterial hypertension and Stone disease. *Kidney Int* 1999; 55: 2397-2406.
129. Madore F, Stampfer M, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 46-53.
130. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan A. The metabolic síndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386-392.
131. Masia R, Sala J, Rohlfis I. Prevalence of Diabetes Mellitus in the Province of Girona. Spain. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (3): 261-4.
132. Magro Lopez AM, Molinero De Miguel. Prevalence of main cardiovascular risk factors in women from Biscay. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (8): 783-8.

133. Schroder H, Lohse R, Bohm WD. Incidence of metabolic disorders in patients with recurrent urinary calculi. *Urol Nephrol* 1981; 74 (3): 235-41.
134. Corella D, Silla J, Ordovas JM. Association of blood uric acid with other cardiovascular risk factors in the male working population in Valencia. *Rev clin Esp* 1999; 199 (12): 806-12.
135. Manoharan M, Schwille P. Oxypurines, protein, glucose and the functional state of blood vasculature are markers of renal calcium stone-forming processes? Observations in men with idiopathic recurrent calcium urolithiasis. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (3): 226-77.
136. Mulet MJ, Sánchez Pérez RM, Molto JM. Descriptive epidemiology of the vascular risk factors in Baneres. Study group "Baneres Project". *Rev Neurol* 1999; 29 (7): 593-6.
137. Tarnawski A, Szabo IL, Husain SS. Regeneration of gastric mucosa during ulcer healing is triggered by growth factors and signal transduction pathways. *J Physiol Paris* 2001; 95 (1-6): 337-44.
138. Mc Cord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radic Res* 1993; 26: 351-357.
139. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-76.
140. Hayes WA, Mills Ds, Neville RF, Kiddie J, Collins LM. Determination of the molar extinction coefficient for the ferric reducing/antioxidant power assay. *Anal Biochem* 2011; 416: 202-205.
141. Khan SR, Rodríguez DE, Gower LB, Monga M. Association of Randall plaque with collagen fibers and membrane vesicles. *J Urol* 2012; 187: 1094-1100.

142. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol* 2013; 189: 803-811.
143. Ouyang JM, Yao XQ, Tan J, Wang FX. Renal epithelial cell injury and its promoting role in formation of calcium oxalate monohydrate. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 405-416.
144. Bazin D, Daudon M, Combes C, Rey C. Characterization and some physicochemical role in formation of calcium oxalate monohydrate. *Chem Rev* 2012; 112: 5092-5120.
145. Grases F, Prieto RM, Gomila I, Sanchis P, Costa-Bauzá A. Phytotherapy and renal stones: the role of antioxidants. A pilot study in Wistar rats. *Urol Res* 2009; 37: 35-40.
146. Khan A, Khan SR, Gilani AH. Studies on the in vitro and in vivo antiurolithic activity of *Holarrhena antidysenterica*. *Urol Res* 2012; 40: 671-681.
147. Chennasamudram SP, Kudugunti S, Boreddy PR, Moridani MY, Vasylyeva TL. Renoprotective effects of (+)-catechin in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Nutr Res* 2012; 32: 347-356.
148. Gandhi M, Aggarwal M, Puri S, Singla SK. Prophylactic effect of coconut water (*Cocos nucifera* L.) on ethylene glycol induced nephrocalcinosis in male wistar rat. *Int Braz J Urol* 2013; 39: 108-117.
149. Anderson HC, Morris DC. Mineralization. In *Physiology and Pharmacology of Bone*. Edited by Mundy GR, Martin TJ. New York: Springer Verlag; 1993; 267-298.
150. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161: 2035-2046.

151. Romberg RW, Werness PG, Riggs BL, Mann KG. Inhibition of hydroxyapatite crystal growth by bonespecific and other calcium-binding proteins. *Biochemistry* 1986; 25: 1176-1180.
152. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, Doty SD, Butler WT, Prince CW. Osteopontin-hydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin-gel. *Bone Miner* 1993; 22: 147-159.
153. Govindaraj A, Selvam R. An oxalate binding protein with cristal growth promotor activity from human kidney stone matrix. *BJU Int* 2002; 90: 336-344.
154. Yamate T, Kohri K, Umekawa T. The effect of osteopontin on the adhesion of calcium oxalate crystals to Madin- Darby canine kidney cells. *Eur Urol* 1996; 30: 388-393.
155. Lieske JC, Toback FG, Deganello S. Sialic acid-containing glycoproteins on renal cells determine nucleation of calcium oxalate dehydrate crystals. *Kidney Int* 2001; 60: 1784-1791.
156. Grases F, Isern B, Sanchis P, Perello J, Torres JJ, Costa-Bauza A. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. *Front Biosci* 2007; 12: 2580-2587.
157. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1392-1401.
158. Wilson JW, Werness PG, Smith LH. Inhibitors of crystal growth of hydroxyapatite. A constant composition approach. *J Urol* 1985, 134. 1255-1258.
159. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Shao Y, Sommer AJ, Bledsoe SB, Anderson JC, Worcester EM. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec* 2007; 290: 1315-1323.

160. Evan AP, Weinman EJ, Wu XR, Lingeman JE, Worcester EM, Coe FL. Comparison of the pathology of interstitial plaque in human ICSF stone patients to NHERF-1 and THP-null mice. *Urol Res* 2010; 38: 439-452.
161. Takeuchi A, Ohtsuki C, Miyazaki T, Kamitakahara M, Ogata S, Yamazaki M, Furutani Y, Kinoshita H, Tanihara M. Heterogeneous nucleation of hydroxyapatite on protein: structural effect of silk sericin. *J R Soc Interface*. 2005; 2: 373-378.

7. Anexos

Anexo 1

Cuaderno de recogida de datos

Fecha:

Fecha nacimiento:

Litiasis monohidrato cálcico papilar:

Si No

Fecha análisis del cálculo:

Sexo: M F

Edad de comienzo de enfermedad litiásica:

Antecedentes familiares: Si No

Tipo de Litiasis:

Única Si No

Recurrente: Si No

Bilateral: Si No

Fecha Último Control:

Pruebas imagen: Rx: Si No Ecografía: Si No

Ausencia enfermedad litiásica: Si No Si No

litiasis:

Persistencia(COMp): Si No Si No

Recurrencia(Otras litiasis): Si No Si No

Alteración metabólica:

pH urinario:	< 5.5	>6
Hiper calciuria:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hiper oxaluria:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hiper uricosuria:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hipocitraturia:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hipomagnesuria:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hiperfosfaturia:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hipofitaturia:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Enfermedades sistémicas asociadas: (Fecha diagnóstico/Recibe tratamiento)

	Fecha	Tratamiento	
Diabetes:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hipertensión:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hiperuricemia:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Úlcera gástrica:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Enf. Tiroideas:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Enf. Cutáneas:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Nefropatía debida a oxalato:

	Fecha	Tratamiento	
Enfermedad de Chron:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
By pass de intestino delgado:	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Hiper oxaluria :	(/ /)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Enfermedades autoinmunes (Ver anexo 2): Si No

Alimentación

	Nunca	1-2 días/semana	3-4 días/semana
1. Chocolate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Té verde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Espinaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Nueces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Soya	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Cítricos (naranjas, limones)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Bebidas cítricas (zumos de naranja y limón)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Salvado de trigo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Germen de trigo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Arroz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Judías verdes o guisantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Pan integral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Otros alimentos integrales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Frutos secos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Fibra dietética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tomates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Carnes rojas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Bebidas gasificadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Mariscos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Leche y derivados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Vegetales de hoja verde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consumo crónico de fármacos:

(Fecha inicio / Fecha fin):

Especificar tipo de fármaco (mg/ día):

AINES:

Antiácidos:

Vitaminas (C,D,E):

Otros: (Especificar):

Periodo de consumo de fármaco:

Actividad profesional · Profesiones de riesgo

Obreros de construcción: Si No

Pintores: Si No

Cocineros: Si No

Agricultores: Si No

Pilotos: Si No

Otras:

Contacto con productos citotóxicos (Especificar tipo/ tiempo):

Examen de orina: Potencial redox mV

Anexo 2

Enfermedades autoinmunes

Específicas de órgano

- Anemia perniciosa
- Atrofia gástrica
- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Colitis ulcerosa
- Diabetes mellitus tipo 1
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad de Graves
- Hepatitis autoinmune
- Miastenia de Lambert-Eaton
- Miastenia gravis
- Mixedema primario
- Neuropatías

- Oftalmía simpática
- Pénfigo vulgar
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome de Miller-Fisher
- Tiroiditis de Hashimoto
- Uveítis

Multiorgánicas o sistémicas

- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Behçet
- Esclerodermia
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Esclerosis múltiple y su variedad Enfermedad de Devic
- Espondiloartropatía
- Fibromialgia
- Fiebre reumática
- Granulomatosis de Wegener
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípido o Síndrome de Hughes
- Polimiositis y Dermatomiositis
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Psoriasis
- Púrpura trombocitopénica inmune
- Sarcoidosis

- Síndrome de fatiga crónica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Sjögren
- Vasculitis sistémica
- Vitíligo

Rose N.C., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993;14: 426-43091.

Anexo 3

Tablas de excreción urinaria en orina 24 horas (mg) con ácido en cálculos COMp y COD

Tabla 7.1.1. Valores de oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.

Oxalato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	48	28	42	53	33	29	48	35	60	46	60	27	31	82	44
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	35	30	44	49	26	36	22	18	31	47	29	52	21	16	42

media (DE) = 38,80(14,43).

Tabla 7.1.2. Valores de oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Oxalato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	28,1	30	20,6	23	22,5	21,7	19,9	22,2	25	11	27,4	20	11	10,4	27
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	17,3	25,5	18,4	11,5	21	15	16	13,6	15,4	10,6	14,2	16	19,8	20	20,4

media (DE) =19,15 (5,59).

Tabla 7.2.1. Valores de calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	310	140	164	201	180	260	110	99	489	210	243	167	96	324	118
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	81	140	120	160	200	150	330	140	270	145	167	152	183	201	174

media (DE) = 190,80 (86,56).

Tabla 7.2.2. Valores de calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	271	292	365	287	318	257	301	304	106	331	236	295	287	432	243
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	402	246	390	297	426	212	506	221	311	343	194	359	256	288	266

media (DE) = 301,40 (79,79).

Tabla 7.3.1. Valores de urato en orina de 24 horas (mg) en pacientes con COM papilar.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	320	450	1030	777	670	740	1100	522	941	543	610	750	315	1137	1010
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	476	440	1020	620	380	570	960	485	370	510	920	650	800	1200	954

media (DE) = 709,00 (264,07).

Tabla 7.3.2. Valores de urato en orina de 24 horas (mg) en pacientes con COD.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	491	755	395	500	522	809	384	267	230	735	213	531	433	381	661
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	784	331	507	526	256	622	505	430	551	605	508	453	340	550	630

media (DE) = 496,83 (160,36).

Tabla 7.4.1. Valores de magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	88	97	131	748	101	81	92	63	177	129	129	71	709	105	94
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	37	92	770	91	85	115	90	82	83	940	103	711	80	92	172

media (DE) = 211,93 (259,62).

Tabla 7.4.2. Valores de magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	99	79	90	760	134	74	88	78	54	88	71	97	960	98	81
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	93	87	99	90	89	85	660	94	69	88	91	75	770	154	84

media (DE) = 182,63 (245,70).

Tabla 7.5.1. Valores de fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.

Fósforo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	710	990	650	998	865	920	960	717	1349	995	980	999	810	1926	840
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	675	810	790	976	1200	918	730	995	857	995	595	601	980	990	1398

media (DE) = 943,63 (312,94).

Tabla 7.5.2. Valores de fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Fósforo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	920	350	450	730	160	471	919	484	763	334	532	851	649	998	990
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	364	588	1147	1145	948	951	862	380	990	999	747	925	990	1256	340

media (DE) = 741,03 (326,62).

Tabla 7.6.1. Valores de citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.

Citrato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	710	815	731	576	734	532	768	240	824	587	230	953	1413	421	630
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
116	402	520	280	390	540	810	545	670	230	890	290	730	440	117	

media (DE) = 571,13 (282,36).

Tabla 7.6.2. Valores de citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Citrato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	421	1309	428	767	278	199	423	275	1194	383	272	224	360	442	373
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1271	244	316	555	529	659	454	1330	76	798	445	386	275	599	495	

media (DE) = 526 (339,11).

Tabla 7.7.1. Valores de creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	1100	980	850	1020	930	1100	1090	1000	850	1040	980	943	1080	1038	730
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
900	1070	1100	900	1050	1150	1025	1100	950	1030	1150	1040	950	1090	980	

media (DE) = 1007,2 (96,89).

Tabla 7.7.2. Valores de creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	1100	970	890	1070	1000	1500	965	1000	1090	1010	905	1080	895	1000	1050
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1020	1005	990	1100	890	990	875	910	1020	1005	1200	980	1200	1010	1089	

media (DE) = 1026,97 (121,73).

Tabla 7.8.1. Valores de pH urinario en pacientes con cálculo de COM papilar

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pH	6,5	6,0	6,2	5,8	6,0	6,0	5,0	6,0	5,4	6,0	5,5	6,5	6,0	6,8	5,6
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	5,5	6,3	5,9	5,0	6,0	5,6	6,0	7,0	6,0	6,5	5,5	6,0	6,6	5,2	5,5

media (DE) = 5,93 (0,49).

Tabla 7.8.2. Valores de pH urinario en pacientes con cálculo de COD.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
pH	5,5	7,2	6,0	4,8	7,6	7,2	6,0	6,0	6,8	5,5	5,8	6,8	4,9	5,6	7,2
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	5,3	5,2	6,5	6,1	7,3	5,4	6,6	6,9	5,4	6,0	6,8	5,9	6,4	5,6	6,1

media (DE) = 6,15 (0,76).

Tabla 7.9.1. Valores de diuresis (ml/24hrs) en la bioquímica urinaria en cálculo de COM papilar.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Diuresis	1000	1500	1000	1200	1400	1600	1150	1250	1400	1120	1300	1250	1500	1500	1000
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	1300	1350	1050	1180	1100	1070	1200	1300	1270	1100	1380	1250	1200	1500	1000

media (DE) = 1257 (165,81).

Tabla 7.9.2. Valores de diuresis (ml/24hrs) en la bioquímica urinaria en cálculo dihidrato .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Diuresis	1400	1000	1280	1020	1080	1300	1350	1450	1300	1100	1250	1400	1350	1260	1300
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	1250	1500	1300	1280	1380	1500	1600	1140	1100	1200	1600	1250	1300	1500	1450

media (DE) = 1306 (157,29).

Anexo 4

Tablas de concentración (mg/dL) urinaria en cálculos COMp y COD.

Tabla 8.1.1. Valores de concentración (mg/L) oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Oxalato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	48	18,6	42	44,1	23,5	18,1	41,7	28	42,8	41,0	46,1	21,6	20,6	54,6	44
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	26,9	22,2	41,9	41,5	23,6	33,6	18,3	13,8	24,4	42,7	21,0	41,6	17,5	10,6	42

media (DE) = 31,87 (12,32).

Tabla 8.1.2. Valores de concentración (mg/L) de oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Oxalato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	20,0	30,0	16,0	22,5	20,8	16,6	14,7	15,3	19,2	10,0	21,9	14,2	8,1	8,2	20,7
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	13,8	17,0	14,1	8,5	14,4	9,3	14,0	12,3	12,8	6,6	11,3	12,8	15,2	13,3	14,0

media (DE) = 14,92 (5,079).

Tabla 8.2.1. Valores de concentración (mg/dL) de calcio en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	31	9,3	16,4	16,7	12,8	16,2	9,5	7,9	34,9	18,7	18,6	13,3	6,4	21,6	11,8
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	6,2	10,3	11,4	13,5	18,1	14,1	27,5	10,7	21,2	13,1	12,1	12,1	15,2	13,4	17,4

media (DE) = 15,38 (6,68).

Tabla 8.2.2. Valores de concentración (mg/dL) de calcio en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	19,3	29,2	28,5	28,1	29,4	19,7	22,2	20,9	8,1	30,0	18,8	21,0	21,2	34,2	18,6
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	32,1	16,4	30	23,2	30,8	14,1	31,6	19,3	28,2	28,5	12,1	28,7	19,6	19,2	18,3

media (DE) = 23,37 (6,59).

Tabla 8.3.1. Valores de concentración (mg/dL) de urato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	32	30	103	64,8	47,8	46,3	95,6	41,76	67,2	48,5	46,9	60,0	21,0	75,8	101
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	36,6	32,50	97,1	52,5	34,5	53,27	80,0	37,3	29,10	46,3	66,6	52,0	66,6	80,0	95,4

media (DE) = 58,04 (23,83).

Tabla 8.3.2. Valores de concentración (mg/dL) de urato en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	35,0	75,5	30,8	49,01	48,3	62,2	28,4	18,41	17,69	66,8	17,04	37,9	32,07	30,23	50,84
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	62,7	22,06	39	41,0	18,5	41,4	31,5	37,71	50,0	50,4	31,75	36,24	26,15	36,6	43,44

media (DE) = 38,95 (14,95).

Tabla 8.4.1. Valores de concentración (mg/dL) de magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	8,8	6,4	13,1	62,3	7,2	5,0	8,0	5,0	12,6	11,5	9,9	5,6	47,2	7,0	6,2
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	3,7	6,8	73,3	7,7	7,7	10,7	7,5	6,3	6,5	85,4	7,4	56,8	6,6	7,2	15,6

media (DE) = 17,5 (22,43).

Tabla 8.4.2. Valores de concentración (mg/dL) de magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	7,0	7,9	7,0	74,5	12,4	6,8	6,7	5,7	4,1	8,0	5,6	6,9	71,1	7,7	6,2
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	7,4	5,8	7,6	7,0	6,4	5,6	41,2	8,2	6,2	7,3	5,6	6,0	59,2	10,2	5,7

media (DE) = 14,23 (19,52).

Tabla 8.5.1. Valores de concentración (mg/dL) de fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Fósforo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	71	66	65	83,1	61,7	57,5	83,4	62,3	96,3	88,8	75,3	79,9	54	128,4	84
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	51,9	60	75,2	90,3	109	85,7	60,8	76,5	67,4	90,4	43,1	48,0	81,6	66	139,8

media (DE) = 76,74 (21,78).

Tabla 8.5.2. Valores de concentración (mg/dL) de fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Fósforo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	65,7	35	35,1	71,5	14,8	36,2	68,0	33,3	58,6	30,3	42,56	60,7	48,0	79,2	76,1
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	29,12	39,2	3,8	4,9	4,8	5,2	6,0	5,6	2,8	4,0	5,0	4,6	6,0	5,8	7,6

media (DE) = 56,56 (22,17).

Tabla 8.6.1. Valores de concentración (mg/L) de citrato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Citrato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	300,7	1309	334,3	751,9	257,4	153	313,3	189,6	918,4	348,1	217,6	160	266,6	350,7	286,9
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	1016	162,6	243,0	433,5	383,3	439,3	283,7	1166	69	665	278,1	308,8	211,5	399,3	341,3

media (DE) = 459 (216,68).

Tabla 8.6.2. Valores de concentración (mg/L) de citrato en orina de 24 horas en pacientes con COD.

Citrato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	710	543,3	731	480	524,2	332,5	667,8	192	588,5	524,1	176,9	762,4	942	280,6	630
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	89,2	297	495,2	237,2	354,5	504,6	675	419,2	527,5	209	644,9	232	608,3	293,3	117

media (DE) = 418,59 (310,06).

Tabla 8.7.1. Valores de concentración (mg/dL) de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	110	65	85	85	66,4	100	94	80	75	92,8	75,3	75,4	120	69	73
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	69,2	79	85,7	84,7	76,2	84	85,4	84	74	93	83	83	79,1	72	98

media (DE) = 83,97 (13,2).

Tabla 8.7.2. Valores de concentración (mg/dL) de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COD

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	78,5	97	69,5	104,9	92,5	115,3	71,4	68,9	83,8	91,8	72,4	77,1	66,2	79,3	80,7
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	81,6	67	76,1	85,9	64,4	66	54,6	79,8	92,7	83,7	75	78,4	92,3	67,3	75,1

media (DE) = 79,64 (12,96).

Anexo 5

Tablas de bioquímica sanguínea en cálculos COMp y COD

Tabla 9.1. Valores de glucosa en sangre pacientes con COM papilar.

Glucosa	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	106	87	104	98	92	100	80	119	109	93	98	105	110	113	91
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	88	101	90	104	96	79	102	109	94	100	89	91	96	105	93

media (DE) = 97,79 (9,641).

Tabla 9.2. Valores de glucosa en sangre en pacientes con COD.

Glucosa	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	99	98	100	91	94	106	94	114	95	103	89	114	115	99	98
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	99	92	99	101	99	112	105	95	113	101	97	114	103	90	115

media (DE) = 101,55 (6,695).

Tabla 9.3. Valores de urea en sangre pacientes con COM papilar.

Urea	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	28	32	29	37	33	30	34	37	33	52	29	36	52	25	36
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	32	26	29	35	30	34	40	38	34	29	30	33	35	25	37

media (DE) = 33,82(6,32).

Tabla 9.4. Valores de urea en sangre en pacientes con COD.

Urea	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	30	29	33	40	31	28	35	31	40	37	32	42	38	34	30
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	29	30	34	30	32	36	29	36	28	31	36	29	58	28	33

media (DE) = 33,75 (6,09).

Tabla 9.5. Valores de creatinina en sangre pacientes con COM papilar.

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	0,89	0,83	0,76	1,08	0,81	0,79	0,89	0,97	0,72	0,80	0,78	0,82	1,11	0,81	0,87
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	0,69	0,78	0,88	0,90	0,74	0,88	1,0	0,96	0,81	0,78	0,80	0,82	0,85	0,63	0,81

media (DE) = 0,84(0,106).

Tabla 9.6. Valores de creatinina en sangre en pacientes con COD.

Creatinina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	0,86	0,78	1,10	0,95	0,85	0,84	0,88	0,99	0,77	0,8	0,74	0,83	0,90	0,82	0,79
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	0,72	0,79	1,0	0,88	0,72	1,04	0,90	1,0	0,78	0,80	0,84	0,79	1,8	0,75	0,97

media (DE) = 0,89 (0,201).

Tabla 9.7. Valores de urato en sangre pacientes con COM papilar.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	5,3	4,9	5,8	5,4	3,0	4,2	5,8	4,7	5,7	4,4	6,0	8,0	6,0	8,1	4,5
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	5,4	4,9	5,6	3,6	4,0	7,8	4,4	3,8	4,0	4,5	3,8	5,6	7,5	5,4	5,9

media (DE) = 5,26(1,32).

Tabla 9.8. Valores de urato en sangre en pacientes con COD.

Urato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	4,9	5,3	3,8	4,0	5,5	3,6	4,8	5,8	7,8	8,2	5,2	8,0	5,6	5,8	4,8
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	5,4	8,1	3,8	4,9	4,8	5,2	6,0	5,6	2,8	4,0	5,0	4,6	6,0	5,8	7,6

media (DE) = 5,44(1,40).

Tabla 9.9. Valores de calcio en sangre pacientes con COM papilar.

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10,1	9,0	9,2	9,4	9,7	9,1	8,9	9,5	9,3	9,5	9,8	9,3	9,7	9,6	9,5
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	8,9	10,0	9,3	9,4	9,2	9,8	9,0	9,3	9,7	10,1	9,9	9,3	9,5	9,2	9,1

media (DE) = 9,37(0,26).

Tabla 9.10. Valores de calcio en sangre en pacientes con COD.

Calcio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	9,1	10,2	9,8	9,7	10,0	9,3	9,7	9,2	9,4	9,0	9,5	9,4	9,0	9,2	9,9
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	9,3	9,4	9,2	9,8	9,0	9,3	9,7	10,1	9,9	9,3	9,5	9,2	9,1	0,75	0,97

media (DE) = 9,48(0,367).

Tabla 9.11. Valores de fosfato en sangre pacientes con COM papilar.

Fosfato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	3,0	2,8	3,6	3,3	3,6	3,0	2,6	3,1	4,0	2,7	3,0	2,9	2,9	4,8	3,6
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	3,4	2,9	4,0	3,8	3,7	2,9	2,4	3,2	3,6	2,8	2,9	3,3	2,7	3,6	4,7

media (DE) = 3,30 (0,58).

Tabla 9.12. Valores de fosfato en sangre en pacientes con COD.

Fosfato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	2,6	3,8	3,3	2,8	4,0	3,2	3,0	2,7	3,8	4,2	3,5	3,1	3,4	2,9	3,6
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	3,3	2,6	4,8	4,0	2,7	3,1	3,9	4,1	3,5	2,9	3,8	3,2	3,7	2,6	3,9

media (DE) = 3,42 (0,55).

Tabla 9.13. Valores de magnesio en sangre pacientes con COM papilar.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	1,70	1,92	1,86	2,57	2,60	1,82	1,96	2,01	2,15	2,23	1,68	1,83	1,90	2,65	1,85
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	2,18	2,31	2,40	1,76	1,84	1,92	2,15	1,67	2,24	1,85	1,72	1,94	2,01	1,67	2,03

media (DE) = 2,03 (0,278).

Tabla 9.14. Valores de magnesio en sangre en pacientes con COD.

Magnesio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	1,93	2,0	1,80	2,69	1,70	1,90	2,1	1,85	2,60	2,17	1,77	2,17	1,64	2,21	1,85
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	2,2	2,3	1,85	1,79	2,03	1,98	2,14	1,83	1,70	2,55	1,78	2,40	1,93	2,02	1,86

media (DE) = 2,02 (0,278).

Anexo 6

Tablas de potencial redox urinario

Tabla 16. Relación entre Potencial Redox en orina (mV) con cálculo de COM papilar.

Diuresis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	+69	+56	+58	+38	+94	+94	+95	+51	+68	+47	+61	+39	+40	+89	+32
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	+49	+59	+49
	+68	+43	+22	+34	+42	+77	+78	+52	+39	+54	+57	+37	+49	+59	+49

media (DE) = 56,36 (19,68).

Tabla 17. Relación entre Potencial Redox en orina (mV) con cálculo de COD.

Diuresis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	+34	+27	+68	+36	+43	+33	+59	+36	+50	+57	+23	+50	+54	+17	+38
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	+36	+62	+12	+22	+14	+41	+14	+20	+25	+13	+20	+23	+10	+44	+37

media (DE) = 33,93 (16,37).

Índice de tablas

Tabla 1. Tipos de cálculos renales. Porcentaje.....	23
Tabla 2. Tipos de cálculos renales y su relación con los parámetros urinarios litogénicos.	24
Tabla 3. Valores de riesgo metabólico en urolitiasis.....	57
Tabla 4. Valores de riesgo de cristalización urinaria.....	57
Tabla 5. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.....	64
Tabla 6. Pacientes con litiasis de oxalato cálcico dihidrato y su relación con hábitos de vida, alteraciones bioquímicas urinarias/séricas y potencial redox.	69
Tabla 7. Valores de excreción (mg/24hrs) de la bioquímica urinaria en ambos tipos de cálculos. Media (DE).....	75
Tabla 7.1.1. Valores de oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.	149
Tabla 7.1.2. Valores de oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	149

Tabla 7.2.1. Valores de calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar	150
Tabla 7.2.2. Valores de calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	150
Tabla 7.3.1. Valores de urato en orina de 24 horas (mg) en pacientes con COM papilar.....	150
Tabla 7.3.2. Valores de urato en orina de 24 horas (mg) en pacientes con COD.....	150
Tabla 7.4.1. Valores de magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.	151
Tabla 7.4.2. Valores de magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	151
Tabla 7.5.1. Valores de fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.	151
Tabla 7.5.2. Valores de fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	151
Tabla 7.6.1. Valores de citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.	152
Tabla 7.6.2. Valores de citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	152
Tabla 7.7.1. Valores de creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COM papilar.	152

Tabla 7.7.2. Valores de creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COD.....	152
Tabla 7.8.1. Valores de pH urinario en pacientes con cálculo de COM papilar.....	153
Tabla 7.9.1. Valores de diuresis (ml/24hrs) en la bioquímica urinaria en cálculo de COM papilar.....	153
Tabla 7.9.2. Valores de diuresis (ml/24hrs) en la bioquímica urinaria en cálculo dihidrato	153
Tabla 8. Valores de concentración (mg/dL) de la bioquímica urinaria para ambos tipos de cálculos. Media (DE)	75
Tabla 8.1.1. Valores de concentración (mg/L) oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	155
Tabla 8.1.2. Valores de concentración (mg/L) de oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COD.	155
Tabla 8.2.1. Valores de concentración (mg/dL) de calcio en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	156
Tabla 8.2.2. Valores de concentración (mg/dL) de calcio en orina de 24 horas en pacientes con COD.	156
Tabla 8.3.1. Valores de concentración (mg/dL) de urato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	156
Tabla 8.3.2. Valores de concentración (mg/dL) de urato en orina de 24 horas en pacientes con COD.	156

Tabla 8.4.1. Valores de concentración (mg/dL) de magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	157
Tabla 8.4.2. Valores de concentración (mg/dL) de magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COD.....	157
Tabla 8.5.1. Valores de concentración (mg/dL) de fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	157
Tabla 8.5.2. Valores de concentración (mg/dL) de fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COD.	157
Tabla 8.6.1. Valores de concentración (mg/L) de citrato en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	158
Tabla 8.6.2. Valores de concentración (mg/L) de citrato en orina de 24 horas en pacientes con COD.	158
Tabla 8.7.1. Valores de concentración (mg/dL) de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COM papilar.....	158
Tabla 8.7.2. Valores de concentración (mg/dL) de creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COD.....	158
Tabla 9. Valores de la bioquímica sanguínea (mg/dl) para ambos tipos de cálculos. Media (DE)	88
Tabla 9.1. Valores de glucosa en sangre pacientes con COM papilar.....	159
Tabla 9.2. Valores de glucosa en sangre en pacientes con COD.	159
Tabla 9.3. Valores de urea en sangre pacientes con COM papilar.....	160

Tabla 9.4. Valores de urea en sangre en pacientes con COD.	160
Tabla 9.5. Valores de creatinina en sangre pacientes con COM papilar..	160
Tabla 9.6. Valores de creatinina en sangre en pacientes con COD....	160
Tabla 9.7. Valores de urato en sangre pacientes con COM papilar. ..	160
Tabla 9.8. Valores de urato en sangre en pacientes con COD.	161
Tabla 9.9. Valores de calcio en sangre pacientes con COM papilar. .	161
Tabla 9.10. Valores de calcio en sangre en pacientes con COD.	161
Tabla 9.11. Valores de fosfato en sangre pacientes con COM papilar.	161
Tabla 9.12. Valores de fosfato en sangre en pacientes con COD.	161
Tabla 9.13. Valores de magnesio en sangre pacientes con COM papilar.	162
Tabla 9.14. Valores de magnesio en sangre en pacientes con COD. ..	162
Tabla 10. Relación entre antecedentes familiares litiásicos frente al tipo de cálculo.	90
Tabla 11. Relación de enfermedades asociadas en pacientes con cálculos de COM papilar y COD.	95
Tabla 12. Relación entre consumo de alimentos ricos en fitato en cálculos de COM papilar y COD.	96

Tabla 13. Relación entre profesiones de riesgo de exposición a sustancias tóxicas con cálculos de COM papilar y COD..... 97

Tabla 14. Relación entre sobrepeso y obesidad con cálculos de COM papilar y COD..... 98

Tabla 15. Relación entre síndrome metabólico con cálculos de COM papilar y COD..... 99

Tabla 16. Relación entre Potencial Redox en orina (mV) con cálculo de COM papilar..... 163

Tabla 17. Relación entre Potencial Redox en orina (mV) con cálculo de COD..... 163

Índice de figuras

- Figura 1. Representación esquemática del riñón y localización de los cálculos anclados-papilares (1) y no anclados–caliz inferior o cavidad con baja eficacia urodinámica ⁽²⁾ 25
- Figura 2 a-c. Microscopia electrónica de barrido. Imágenes de cristales de COM. 26
- Figura 3 a-c. Microscopia electrónica de barrido. Imágenes de cristales de COD. 26
- Figura 4. Cálculo papilar tipo I, correspondiente a un pequeño cálculo en donde los cristales de COM empiezan su desarrollo directamente en la zona cóncava, en estrecho contacto con el tejido papilar. (A) Representación esquemática de la localización de la calcificación intrapapilar de hidroxapatita. (B) Esquema representativo estructural. (C) Sección del cálculo renal. (D) Depósito subepitelial lateral de hidroxapatita (imagen endoscópica intraoperatoria) en un paciente con COM papilar..... 28
- Figura 5. Cálculo COM papilar que corresponde a un cálculo con un corazón de hidroxapatita. En el tipo II (A-D), el corazón está localizado en la zona cóncava o cerca a la zona cóncava. (A) Representación esquemática de la localización de la calcificación de hidroxapatita. (B) Representación esquemática estructural. (C) Sección del cálculo renal. (D) Detalle del corazón de hidroxapatita localizado cerca del punto de anclaje a la papila. En el tipo III (E-H), el cálculo se desarrolla en la punta de la papila. En la zona cóncava puede ser identificada hidroxapatita, tejido calcificado, y túbulos calcificados. (E) Representación esquemática de la punta de la papila

calcificada/necrosada. (F) Esquema representativo estructural. (G) Sección renal del cálculo. (H) Detalle del punto de anclaje a la papila renal, en donde los túbulos renales calcificados pueden identificarse..... 29

Figura 6. Cálculo COM papilar Tipo IV, en donde el corazón esta situado cerca a la zona cóncava esta formado por cristales de COM y materia orgánica. (A) Representación esquemática de localización de la lesión por fuera de la capa epitelial que cubre la papila renal. (B) Representación esquemática estructural. (C) Sección del cálculo renal. (D) Detalle del corazón formado por cristales de COM y materia orgánica..... 30

Figura 7. Microscopia electrónica de barrido, imagen de un cálculo de oxalato cálcico monohidrato papilar. Vista general de una sección del cálculo en donde el core excéntrico (en el círculo), está localizado cerca del punto de anclaje a la papila. Se pueden observar los cristales columnares que irradian desde el corazón del cálculo. 55

Figura 8. Potenciómetro de Crison y electrodo combinado de platino/calomelanos..... 59

Figura 9. Media (DE) del oxalato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.1.1 y 7.1.2). 76

Figura 10. Media (DE) de concentración (mg/dL) del oxalato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.1.1 y 8.1.2).
77

Figura 11. Media (DE) del calcio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.2.1 y 7.2.2). 78

- Figura 12. Media (DE) de concentración (mg/dL) del calcio en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.2.1 y 8.2.2).
78
- Figura 13. Media (DE) del urato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.3.1 y 7.3.2). 79
- Figura 14. Media (DE) de concentración (mg/dL) del urato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.3.1 y 8.3.2).
80
- Figura 15. Media (DE) del magnesio en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.4.1 y 7.4.2). 81
- Figura 16. Media (DE) de concentración (mg/dL) del magnesio en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.4.1 y 8.4.2). 81
- Figura 17. Media (DE) del fósforo en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.5.1 y 7.5.2). 83
- Figura 18. Media (DE) de concentración (mg/dL) del fósforo en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 5. Tablas 8.5.1 y 8.5.2).
83
- Figura 19. Media (DE) del citrato en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.6.1 y 7.6.2). 84

Figura 20. Media (DE) de concentración (mg/dL) del citrato en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas decir 8.6.1 y 8.6.2). 85

Figura 21. Media (DE) de la creatinina en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.7.1 y 7.7.2). 86

Figura 22. Media (DE) de concentración (mg/dL) de la creatinina en orina de 24 horas en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 4. Tablas 8.7.1 y 8.7.2). 86

Figura 23. Media (DE) del pH en orina de 24 horas (mg) con ácido en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.8.1 y 7.8.2). 87

Figura 24. Media (DE) de la diuresis en orina de 24 horas (ml) en pacientes con COMp y COD (Ver anexo 3. Tablas 7.9.1 y 7.9.2). 88

Figura 25. Representación de todas las enfermedades estudiadas para los dos tipos de cálculos. 94

Figura 26. Potencial redox urinario para los cálculos COM papilar y COD. 99

