



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Interpretación del estudio metabólico en la litiasis renal y su tratamiento



A. Jalón Monzón^{a,*}, P. Pellejero Pérez^a, M. Álvarez Múgica^b y S. Escaf Barmadah^a

^a AGC de Urología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Urología, Hospital Valle del Nalón, Langreo, España

Recibido el 27 de abril de 2020; aceptado el 2 de julio de 2020

Disponible en Internet el 18 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Urolitiasis;
Factores de riesgo;
Hipercalciuria;
Oxalato calcico;
Urato;
Cistina

Resumen La litiasis renal es una patología frecuente, constituyendo un importante problema de salud que se asocia, además, con una gran carga económica. La naturaleza de la litiasis varía según factores dietéticos, climáticos y de estilo de vida, entre otros. La mayoría de los pacientes sufrirá un nuevo episodio litiásico en algún momento de su vida, a menos que se pongan en marcha medidas preventivas para evitarlo, cambiando estilos de vida y hábitos dietéticos. Para reducir las recidivas se deben evaluar los factores de riesgo implicados en la litogénesis. El tipo de evaluación dependerá de la composición de los cálculos y de su forma de presentación clínica. Con estos estudios se pueden diagnosticar enfermedades sistémicas y renales de carácter litogénico y permiten adoptar medidas profilácticas precisas que consiguen el control de la recidiva en un gran número de pacientes.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Urolithiasis;
Risk factors;
Hypercalciuria;
Calcium oxalate;
Urate;
Cystine

Interpretation of the metabolic study in renal lithiasis and its treatment

Abstract Urolithiasis is a common disease, and is an important health problem that is associated with a great economic burden. The nature of stone disease varies according by dietary and lifestyle factors, including, among others, climate variations. The majority of patients will suffer a new lithiasic episode at some point in their life, unless preventive measures, such as changing lifestyles and dietary habits, are put in place to avoid it. The risk factors involved in lithogenesis should be evaluated in order to reduce recurrences. In the majority of these patients, metabolic changes are observed in the urine that predispose lithogenesis. The kind

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajalonm@gmail.com (A. Jalón Monzón).

of evaluation depends on stone composition and on the clinical presentation. A diagnosis of systemic and renal diseases of lithogenic nature can be diagnosed with these studies, and they also enable the adoption of precise prophylactic measures that achieve control of recurrence in a great number of patients.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de la litiasis renal en diversas partes del mundo. En Estados Unidos han pasado del 3,8% entre 1976 y 1980 al 8,8% en el período comprendido entre 2007 y 2010¹. En España, las cifras de incidencia y prevalencia publicadas recientemente para la población, entre 40 y 65 años, son del 2,9 y 14,6%, respectivamente². Este incremento parece ser un fenómeno mundial que implica factores geográficos, climáticos (por incremento en las temperaturas), cambios dietéticos, la obesidad y la diabetes, factores étnicos y genéticos³.

La litiasis urinaria es además una enfermedad con alta tasa de recidiva. Después del episodio inicial, y sin ninguna medida preventiva, cerca del 50% recidivarán en el período de 5-10 años posteriores al primer episodio, con gran impacto en la calidad de vida de las personas afectadas. En España la tasa de recidiva, definida como más de un episodio de urolitiasis, es del 52,8%².

Su alta prevalencia y recurrencia hacen de la enfermedad litiasica una de las patologías urológicas que consume más recursos sanitarios y sociales en forma de pérdida de horas de trabajo. En Estados Unidos el coste anual estimado en la atención de individuos con nefrolitiasis en el año 2000 fue de unos 2.100 millones de dólares, suponiendo un incremento de casi el 50% desde 1994⁴.

Un estudio reciente revela que la nefrolitiasis puede ser un factor de riesgo importante de enfermedad renal crónica⁵.

Desarrollo del tema

La litiasis urinaria es una enfermedad que depende de múltiples factores, estando en ocasiones relacionada con otras entidades patológicas que favorecen la recidiva y perpetúan la enfermedad. Hay que distinguir dos tipos de pacientes. Unos, con episodios de litiasis única, con un único episodio o que este se repite pasados varios años, donde las transgresiones y alteraciones de la dieta pueden facilitar la formación en un momento dado de una litiasis renal; de aquellos donde los episodios litiasicos se suceden con cierta frecuencia, con aparición de litiasis múltiple o bilateral, donde generalmente existen fenómenos que facilitan la aparición y formación de los cristales y su posterior agregación con relativa rapidez. En estos últimos casos, su aparición no depende de los hábitos higienicodietéticos de forma

directa, aunque la aplicación de medidas preventivas puede reducir la carga litiasica^{6,7}.

Cerca del 50% de los pacientes litiasicos tienen solo una recidiva a lo largo de su vida, siendo altamente recurrentes algo más del 10% de los pacientes^{8,9}. Las personas que forman cálculos tienen más probabilidad de tener anomalías metabólicas urinarias en comparación con una población sana¹⁰, y aquellos con episodios recurrentes tienden a tener anomalías metabólicas más significativas que aquellos con un único episodio¹⁰. Debido a que la expulsión de un cálculo no previene la formación de nuevas litiasis, los pacientes deben ser evaluados y educados sobre la prevención de la litiasis.

El tipo de cálculo expulsado y la severidad de la enfermedad asociada determinará el bajo o alto riesgo de recidiva (tabla 1)^{9,11}.

El análisis del cálculo debería realizarse en cada expulsión, incluso si ya se conoce la composición por expulsiones previas, debido a las variaciones en la composición que pueden darse en pacientes litiasicos recurrentes¹².

Para reducir las recidivas se deben evaluar los factores de riesgo implicados en la litogénesis. De esta manera, podrán ponerse en marcha recomendaciones profilácticas para cada paciente. La atención del paciente litiasico, debido a su carácter recurrente, no debe quedar limitada al tratamiento del episodio en cuestión, sino también a la prevención de nuevos episodios. Los pacientes deben de estar informados en qué consisten los estudios necesarios y qué tipo de profilaxis puede ser requerida. Estos estudios proporcionan información suficiente para un tratamiento específico contra la enfermedad litiasica, consiguiendo reducir la tasa de recidiva por debajo del 25% a largo plazo^{13,14}.

Todo paciente con un primer evento litiasico debería someterse a un estudio metabólico básico de sangre y orina (tabla 2). Este estudio debería realizarse a las tres semanas tras hematuria u obstrucción y a las dos semanas tras haberse sometido a litotricia extracorpórea por ondas de choque o a maniobra endourológica, aunque la evidencia es muy limitada para respaldar el tiempo exacto para realizar la evaluación metabólica^{15,16}. Lo que sí está claro es que retrasar el estudio metabólico después del primer episodio litiasico conlleva empeoramiento de la calidad de vida al presentar mayor número de eventos litiasicos¹⁷.

Solo los pacientes clasificados como de alto riesgo para formar litiasis requieren un estudio metabólico específico (tabla 3)¹⁶. Para ello, se requiere la recolección de dos

Tabla 1 Alto riesgo de formación de cálculos

Factores generales
Urolitiasis a edad temprana (niños y adolescentes)
Historia familiar de cálculos renales
Cálculos de brushita
Cálculos de ácido úrico o que contienen urato
Cálculos infecciosos
Riñón solitario (por sí mismo no incrementa el riesgo, pero es importante la prevención)
Enfermedad asociada con formación de cálculos
Síndrome metabólico
Nefrocalcinosis
Hiperparatiroidismo
Enfermedad renal poliquística
Enfermedades gastrointestinales (resección intestinal, derivación yeyuno-ileal, enfermedad de Crohn, síndromes malabsortivos) y cirugía bariátrica
Sarcoidosis
Lesión de médula espinal
Alteraciones genéticas que predisponen a cálculos
Cistinuria (tipos A, B, AB)
Acidosis tubular renal tipo I
Hiperoxaluria primaria
2,8-Dihidroxiadeninuria
Xantinuria
Fibrosis quística
Síndrome de Lesch-Nyhan
Fármacos asociados con formación de cálculos
Alopurinol
Amoxicilina/ampicilina
Quinolonas
Ceftriaxona
Efedrina
Triamtereno
Indinavir
Sulfamidas
Calcio
Anormalidades anatómicas
Riñón en esponja
Obstrucción pieloureteral
Divertículo calicial
Riñón en herradura
Estenosis ureteral
Ureterocele
Factores ambientales
Altas temperaturas ambientales
Exposición al plomo y cadmio

Elaboración a partir de las referencias 11 y 16.

muestras de orina consecutivas de 24 horas¹⁸, debiendo seguir el paciente su dieta habitual¹⁹. Algún trabajo nos indica que un único estudio metabólico es suficiente para evaluar de manera fiel a este tipo de pacientes²⁰.

Los estudios metabólicos de seguimiento son necesarios en aquellos pacientes que reciben tratamiento médico para prevenir recidivas²¹. El primer estudio de seguimiento debería realizarse entre las 8-12 semanas después del inicio del tratamiento. Esto permitirá ajustar la dosis del medicamento si los factores de riesgo urinario no se han normalizado. Una vez lograda su normalización, es

suficiente realizar una evaluación de orina de 24 horas cada 12 meses.

Estudios han demostrado asociación entre urolitiasis y enfermedad cardiovascular²², estando ligada a diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia y síndrome metabólico. Todos ellos son factores de riesgo litogénico, cardiovascular y de enfermedad renal crónica^{5,23}. De este modo, aplicando las medidas de prevención en los pacientes con urolitiasis, podemos contribuir a una reducción de eventos cardiovasculares y del deterioro progresivo de la función renal.

Tabla 2 Estudio metabólico básico**Bioquímica sanguínea**

Calcio
 Ácido úrico
 Urea
 Creatinina
 Potasio
 Sodio
 Cloruro
 PTH (en caso de hipercalcemia)
 Vitamina D (en caso de hipercalcemia)

Pruebas urinarias

Sedimento: cristalluria, nitritos, pH
 Urocultivo: bacterias ureolíticas

Elaboración propia a partir de la referencia 16.

Tabla 3 Estudio metabólico específico**Bioquímica sanguínea**

Calcio
 Ácido úrico
 Urea
 Creatinina
 Potasio
 Sodio
 Cloruro
 PTH (en caso de hipercalcemia)
 Vitamina D (en caso de hipercalcemia)
 Gasometría arterial

Pruebas urinarias (orina de 24 horas)

Volumen urinario
 pH
 Sodio
 Creatinina
 Ácido úrico
 Calcio
 Oxalato
 Citrato
 Magnesio

Elaboración propia a partir de la referencia 16.

Interpretación de las alteraciones metabólicas según los diferentes tipos de litiasis

Las alteraciones metabólicas pueden verse influenciadas por la dieta, el estilo de vida, enfermedades sistémicas o la toma de medicamentos (tabla 4).

Litiasis cálcica con hipercalcemia

Entre el 30 y 60% de los pacientes con litiasis renal presentan hipercalcemia, siendo esta el factor predictivo más relevante para la recidiva litiásica. En más de la mitad de los casos la hipercalcemia se considera idiopática; es decir, no estando causada por hipertiroidismo, sarcoidosis, acidosis túbulo renal, esteroides exógenos o exceso de vitamina D²⁴.

Existe hipercalcemia cuando el nivel de calcio es superior a 4 mg/kg de peso/orina de 24 horas, independientemente

del sexo. Hoy en día se admite que el límite de la excreción de calcio en orina de 24 horas debe ser 200 mg para ambos sexos, puesto que valores superiores aumentan el riesgo de formación de litiasis.

El grupo de Pak et al.²⁵ describía tres tipos de hipercalcemia: absortiva, renal y resortiva. Esta clasificación ha ido perdiendo interés clínico debido a las dificultades metodológicas que planteaba. Actualmente existe mayor tendencia a clasificar las hipercalcemias como absortivas y de ayuno²⁶. En la hipercalcemia absortiva, el cociente calcio/creatinina en orina, tras el ayuno o dieta hipocálcica, es inferior a 0,11, y en la hipercalcemia de ayuno (< 5%) este cociente es superior a 0,11.

Se ha demostrado asociación entre la hipercalcemia idiopática de ayuno y la disminución de la densidad mineral ósea, con riesgo de osteopenia y osteoporosis, y mayor riesgo de fractura ósea^{26,27}.

La hipercalcemia absortiva puede ser corregida mediante tiazidas (comenzar con 25 mg/día de hidroclortiazida) y/o dieta normocálcica. El aumento o disminución de la dosis de tiazida estará en función de las cifras tensionales y de los niveles de calcio conseguidos. Los principales efectos secundarios de las tiazidas son hipotensión, diabetes, hiperuricemia, hipopotasemia e hipocitraturia. En la hipercalcemia de ayuno el aporte dietético adecuado de lácteos y las tiazidas consiguen reducir el calcio urinario; de este modo se previene la recidiva litiásica y se incrementa la densidad mineral ósea²⁸. Los bisfosfonatos pueden también disminuir la excreción urinaria de calcio y las recidivas²⁹.

Otras medidas para el tratamiento de la hipercalcemia incluyen la ingesta de líquidos y alcalinizantes (como el citrato potásico: 6-8 g/día)¹⁶. El citrato potásico puede producir trastornos gastrointestinales leves.

Litiasis cálcica con hiperoxaluria

La hiperoxaluria se observa en el 10-20% de pacientes con litiasis cálcica. Se considera que está presente cuando la excreción renal de oxalato es superior a 45 mg en orina de 24 horas³⁰.

La hiperoxaluria puede clasificarse como primaria (hiperproducción endógena por defectos enzimáticos a nivel del hígado)³¹ o secundaria (aumento de precursores, aumento en la absorción intestinal por ausencia de bacterias consumidoras o por hiperabsorción intestinal)³².

La mayor parte de pacientes con hiperoxaluria primaria van a presentar litiasis de oxalato cálcico monohidrato (95% de casos) durante la infancia, pudiendo asociarse nefrocalcinosis, depósito de oxalatos en tejidos (oxalosis) y enfermedad renal crónica³³.

En cuanto a la hiperoxaluria secundaria, no debemos olvidar que el calcio es un quelante del oxalato en la luz intestinal. Por tanto, una dieta normocálcica mantiene la homeostasis del metabolismo fosfocálcico y óseo, también disminuye la absorción intestinal de oxalato.

Un papel importante en la reducción de los niveles de oxalato intestinal se debe al microorganismo *Oxalobacter formigenes*³⁴, bacteria habitual del intestino. Su ausencia, por acción de los antibióticos puede facilitar la absorción intestinal de oxalato e incrementar la oxaluria.

Tabla 4 Medidas terapéuticas básicas según la alteración metabólica. Para cualquiera de ellas es importante consumo adecuado de líquidos

Hipercalcemia	Dieta normocálcica Tiazidas Bifosfonatos Citrato potásico
Hiperoxaluria	Dieta normocálcica Restringir oxalato de la dieta (reducir consumo de: espárragos, espinacas, nabos, chocolate, té, vitamina C) Aumentar consumo de fitato (cereales integrales, frutos secos, legumbres) Tiazidas Citrato potásico
Hiperuricosuria	Evitar sedentarismo Disminuir consumo de proteína animal (carnes rojas), vísceras y marisco Aumentar consumo de verduras Alopurinol Citrato potásico
Hipocitraturia	Disminuir consumo de proteína animal (carnes rojas) y la sal Aumentar el consumo de frutas, verduras y jugos cítricos (naranja, limón, lima) Citrato potásico
Hipomagnesuria Cistinuria	Magnesio oral Aumentar notablemente el consumo de líquidos Dieta hipoproteínica e hiposódica Citrato potásico y/o bicarbonato Tiopronina, D-penicilamina, captopril

Elaboración propia a partir de las referencias 16, 28, 29, 37, 44 y 54-56.

De este modo, el tratamiento de los cálculos de oxalato cálcico incluye la ingesta de líquidos, restricción de oxalato en la dieta (espinacas, espárragos, nabos, chocolate, té, vitamina c), tiazidas para reducir la excreción de calcio y agentes alcalinizantes (citrato potásico: 6-8 g/día) que puedan inhibir el crecimiento y la agregación de oxalato cálcico¹⁶.

Litiasis cálcica con hiperuricosuria

La hiperuricosuria se define como la excreción de ácido úrico, en orina de 24 horas, superior a 750 mg/día en mujeres o de 800 mg/día en hombres. Es factor de riesgo tanto de cálculos de ácido úrico como de oxalato cálcico³⁵. La formación de estos últimos se cree que es debida a un proceso de nucleación heterogénea (epitaxia) sobre los cristales de ácido úrico, o bien porque el ácido úrico en orina pueda atraer inhibidores de tal forma que se favorezca la cristalización de oxalato cálcico³⁶.

El origen más frecuente de la hiperuricosuria en países desarrollados es frecuentemente dietético, por excesivo consumo de proteínas de origen animal. Otras causas son la toma de medicamentos uricosúricos, enfermedades mieloproliferativas, la gota úrica, enfermedades intestinales inflamatorias, cirugía bariátrica y de resección intestinal.

El pilar del tratamiento se basa en la ingesta de líquido y la dieta. Otras medidas incluyen evitar el sedentarismo, la alcalinización de la orina (citrato potásico: 6-8 g/día) o el alopurinol, comenzando con dosis de 100 mg/día e incrementar hasta 300 mg/día si la respuesta sérica o urinaria de

uratos no es satisfactoria¹⁶. El alopurinol debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función renal o de la función tiroidea.

Litiasis cálcica con hipocitraturia

El citrato tiene un efecto protector triple: es un inhibidor de la cristalización de sales de oxalato y fosfato cálcico, modifica el pH de la orina e inhibe la precipitación espontánea de oxalato cálcico y la nucleación de oxalato cálcico inducida por el urato monosódico³⁷.

Existe hipocitraturia cuando su valor está por debajo de 320-350 mg/día en ambos sexos, aunque se recomienda mantener cantidades en torno a 500 mg/día en pacientes con litiasis urinaria. Su prevalencia varía del 17 al 60%, en función de diversos factores genéticos y medioambientales³⁷. La hipocitraturia aparece en un 20-50% de los pacientes con litiasis cálcica.

Las causas más importantes de hipocitraturia son: acidosis tubular renal distal y la diarrea crónica (Crohn, resección, *by-pass* ileal, colitis ulcerosa, inducida por tiazidas e idiopática³⁸). Otras causas son las dietas ricas en proteínas animales, la hipopotasemia y el hiperaldosteronismo primario, la infección urinaria, el ejercicio físico intenso o el ayuno prolongado³⁷.

Su tratamiento se basa en un adecuado aporte de líquidos, evitar excesos de proteínas de origen animal (< 0,8-1,0 g/kg/día) y de sal, aumentar el consumo de frutas, verduras y jugos cítricos (naranja, limón, lima), así como alcalinizar la orina (citrato potásico: 6-8 g/día)^{16,37}.

Litiasis cálcica con hipomagnesuria

Se considera cuando los niveles de magnesio en orina de 24 horas están por debajo de 45-60 mg. Aunque aparece en el 5-10% de los pacientes con litiasis cálcica, suele estar presente en menos del 1% de pacientes con litiasis recidivante^{6,31}.

El magnesio forma complejos con el oxalato, reduciéndose la supersaturación del oxalato cálcico. Por otro lado, los complejos de oxalato magnésico reducen la absorción intestinal de oxalato³⁹.

Causas frecuentes de hipomagnesuria son las enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome de malabsorción, abuso de laxantes y diarrea crónica o en resección intestinal³⁹.

El tratamiento principal consiste en corregir la causa desencadenante y el aporte de magnesio oral (200-400 mg/día)¹⁶. El magnesio oral puede producir diarrea e hipocitraturia.

Litiasis de ácido úrico

Esta litiasis se ha convertido en la segunda más frecuente después de la litiasis de oxalato cálcico. Ello se debe al incremento del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina por dietas o hábitos inadecuados⁴⁰. Los cálculos de ácido úrico suponen el 12-15% de los pacientes litiasicos en países desarrollados.

El factor más determinante en su formación es la hiperacididad urinaria (pH < 6,0). En estos pacientes con litiasis de ácido úrico se observa como las variaciones diurnas en el pH de la orina son menores, presentando de forma permanente un pH inferior a 6,0 facilitando la precipitación de ácido úrico⁴¹. Otros factores son la hiperuricosuria y una baja diuresis⁴².

La hiperuricosuria asociada a hiperuricemia aparece en pacientes con gota primaria (20% de pacientes)⁴³, enfermedades mieloproliferativas o tras quimioterapia.

La hiperuricosuria aislada es fundamentalmente consecuencia de dietas ricas en purinas o por fármacos uricosúricos.

Los cálculos puros de ácido úrico pueden ser disueltos mediante alcalinización urinaria, siendo la profilaxis muy eficaz si conseguimos mantener el pH de la orina por encima de 5,5 (suplementos de citrato). Se recomienda medidas de pH urinario con pH-metro calibrado y no con tira reactiva, en orina recogida en ayunas a las dos horas de levantarse. Si elevamos el pH por encima de 6,5 podría formarse hidroxapatita. Otras medidas son aumentar la ingesta de líquidos (mínimo dos litros al día), evitar el consumo de proteína animal (0,8-1,0 g/kg/día), vísceras y marisco, incrementar el consumo de verduras y, en caso de hiperuricemia, tratar con alopurinol iniciando dosis de 100 mg/día⁴⁴.

Litiasis infectiva

Estas litiasis se forman en presencia de un pH urinario mayor de 7,2 y altos niveles de amonio, resultado del desdoblamiento de la urea por bacterias productoras de ureasa. La ectasia urinaria, catéteres o cuerpos extraños son fenómenos que mantienen un pH alcalino, contribuyendo a la formación de la litiasis infectiva^{31,45}. La mayoría de estas

litiasis están compuestas por fosfato amónico magnésico (estruvita), aunque puede estar presente una pequeña cantidad de carbonato de apatita y de urato monoamónico.

Con frecuencia tienen un curso clínico silente y cuando se diagnostican suele alcanzar un gran tamaño adquiriendo aspecto coraliforme.

Existe controversia sobre si realizar o no una evaluación metabólica en este tipo de litiasis. Algunos lo desaconsejan cuando estos cálculos son puros de estruvita, mientras que otros lo aconsejan por la alta frecuencia de alteraciones asociadas, sobre todo hipercalcemia, hipocitraturia e hiperuricosuria, en más del 60% de los pacientes⁴⁶.

El tratamiento, en la mayoría de los pacientes, requiere cirugía (endourología o cirugía percutánea). El objetivo es conseguir la total eliminación de la litiasis para evitar la recidiva⁴⁷. El tratamiento de la infección urinaria, que puede ser recidivante, es la mejor garantía para evitar la formación de nuevas litiasis.

Para evitar valores de pH urinario elevados (superiores a 6,0), se recomendará reducir el consumo de verduras y bebidas carbónicas, evitar los cítricos (naranja, pomelo, kiwi), tomar suplementos de L-metionina y aumentar el consumo de acidificantes (carne, pescado, arroz integral, huevos)⁴⁷. En infecciones urinarias crónicas por gérmenes urealíticos, para inhibición de la ureasa, emplearemos el ácido acetohidroxámico¹⁶.

Litiasis de cistina

La cistinuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, donde existe un defecto en el transporte tubulorrenal e intestinal de cistina, lisina, ornitina y arginina. Aunque existe un aumento de estos aminoácidos en la orina, solo la cistina tiene capacidad de formar cristales cuando su concentración alcanza los 250 mg por litro de orina^{48,49}.

Aunque es una causa poco frecuente de litiasis (1-2% de todos los cálculos en adultos y 6-8% en población pediátrica), debemos realizar *screening* de cistina si se presenta cólico renal en la infancia, en casos de litiasis recidivante y/o bilateral, hermanos con litiasis o un primer episodio antes de los 30 años⁵⁰.

El *test* más empleado para detectar la presencia de cistina en la orina de pacientes con sospecha de presentar la enfermedad es el *test* cualitativo de Brand (*test* de cianonitroprusiato sódico). Tiene una sensibilidad del 72% y una especificidad del 95%, pudiendo existir falsos positivos en el caso de pacientes con homocistinuria y con cetonuria⁵¹. Entre un 19-26% de pacientes homocigotos se pueden visualizar directamente en el sedimento urinario los cristales hexagonales planos y transparentes, típicos de cistina.

Para su confirmación se recomienda una determinación cuantitativa de cistina en orina de 24 horas, mediante técnica de cromatografía⁵⁰.

Se recomienda realizar una evaluación metabólica ampliada en estos pacientes porque pueden estar presentes otras alteraciones como hiperuricosuria, hipocitraturia o hipercalcemia⁵⁰.

En el tratamiento de este tipo de litiasis es fundamental mantener un volumen de diuresis elevado, por encima de tres litros en 24 horas, y un pH urinario mayor de 7,5 para tratar de mantener una concentración de cistina en orina

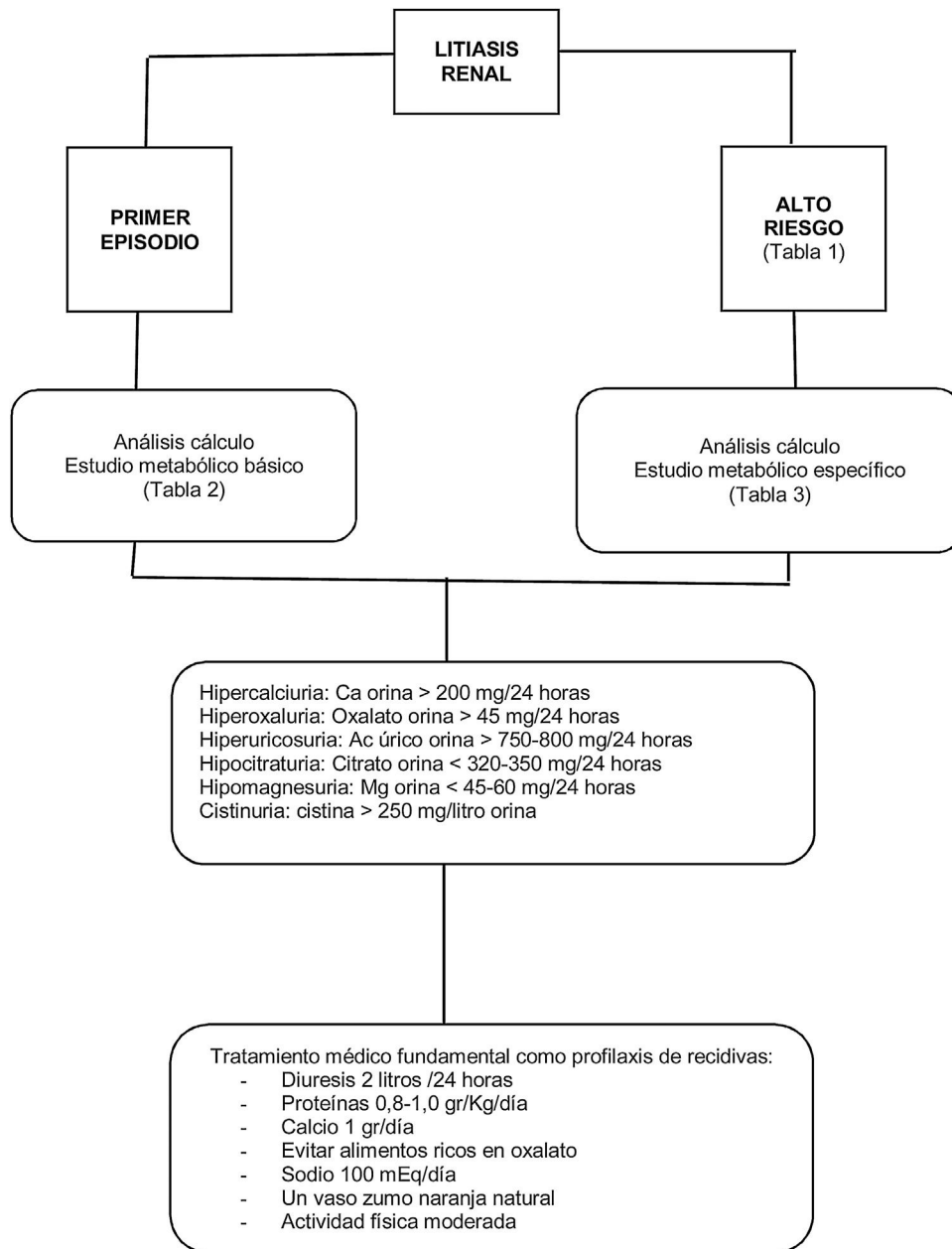


Figura 1 Abordaje general de la litiasis renal (elaboración propia).

inferior a 250 mg/L que evite su precipitación⁵⁰. Mantener un pH urinario por encima de 8,0 aumentaría el riesgo de precipitación de sales de calcio y fosfato, con la consiguiente formación de cálculos⁵². Para la alcalinización es recomendable utilizar sales de potasio en vez de las sales de sodio. Ello se debe a que el aumento de la ingesta de sodio, produce un aumento en la excreción urinaria de cistina⁴⁹. Otro alcalinizante empleado en asociación con el citrato potásico es la acetazolamida (250 mg antes de acostarse), inhibidor de la anhidrasa carbónica, con efecto diurético suave y alcalinizante⁵³.

Se recomienda seguir una dieta baja en proteínas de origen animal (para disminuir la ingesta de metionina), hiposódica (para disminuir la excreción urinaria de cistina), y aumentar la ingesta de fibra⁵⁴.

Si las medidas anteriores no resultan efectivas, es preciso aplicar un tratamiento farmacológico complementario. La tiopronina (α - mercaptopropionilglicina) es en la actualidad la mejor opción. Esta rompe el enlace disulfuro de la cistina formando compuestos mucho más solubles. Sus considerables efectos secundarios (trastornos digestivos, reacciones alérgicas, agranulocitosis, proteinuria, síndrome nefrótico), limitan su utilización a largo plazo^{16,55}. La dosis inicial es de 250 mg/día con un incremento gradual dependiendo de cifras de cistinuria hasta alcanzar dosis 800-1200 mg/día.

La D-penicilamina (2 g/día en adultos) es otro de los derivados del tiol. Crea complejos que son 50 veces más solubles que la cistina, pero presenta gran variedad de efectos secundarios y un déficit de piridoxina (vitamina B₆)^{50,56}.

El captopril, en dosis de 50 mg tres veces al día, quedaría como fármaco de segunda línea y en aquellos pacientes que presenten hipertensión arterial^{50,55}.

En la [figura 1](#) se resume de manera esquemática el abordaje general de la litiasis renal.

Conclusiones más relevantes

La prevalencia de la litiasis está en continuo aumento en los países desarrollados. Este incremento es debido a diversos factores, destacando los cambios dietéticos y los estilos de vida de la población. El mayor consumo de proteínas de origen animal, de sal, la tendencia a una vida sedentaria, la obesidad y el síndrome metabólico, tiene una influencia determinante.

La enfermedad litiásica tiene gran tendencia a la recidiva. La mayoría de los pacientes están expuestos a padecer un nuevo episodio litiásico a lo largo de su vida. Es importante que desde el primer nivel asistencial se detecte de forma precoz a los pacientes con síndrome metabólico, pues incidir en los factores asociados no solo es beneficioso para combatir la nefrolitiasis, sino que se evitará la evolución a formas más severas y complicaciones, especialmente los eventos cardiovasculares.

Más de la mitad de los cálculos serán expulsados de forma espontánea, siendo la primera actitud desde atención primaria controlar el dolor y confirmar el diagnóstico. El estudio del cálculo expulsado y de los factores de riesgo bioquímicos y endocrinometabólicos, proporcionará al médico de primaria información suficiente para un tratamiento preventivo racional y específico, pudiendo reconocer las complicaciones que requerirán intervención especializada.

Financiación

No hay ninguna relación financiera.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Comité Editorial de la revista SEMERGEN por la oportunidad que, en múltiples ocasiones, nos brinda a los especialistas la oportunidad de promover la investigación y la competencia profesional con los médicos de atención primaria.

Bibliografía

1. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal C. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62:160–5.
2. Arias Vega MR, Pérula de Torres LA, Carrasco Valiente J, Requena Tapia MJ, Jiménez García C, Silva Ayçaguer LC. Prevalencia de la urolitiasis en la población española de 40-65 años: estudio PreRenE. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:525–31.
3. Fukuhara H, Ichihara O, Kakizaki H, Naito S, Tsuchiya N. Clinical relevance of seasonal changes in the prevalence of ureterolithiasis in the diagnosis of renal colic. *Urolithiasis*. 2016;44:529–37.
4. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic Diseases of America Project: urolithiasis. *J Urol*. 2005;173:848–57.
5. Zhe M, Hang Z. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis*. 2017;45:441–8.
6. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. [Study of the physical-chemical factors in patients with renal litiasis]. *Arch Esp Urol*. 2006;59:583–94.
7. Morgan MSC, Pearle MS. Medical management of renal stones. *BMJ*. 2016;352:i52.
8. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann 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.
9. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int*. 2010;105:1627–9.
10. Robertson WG. A risk factor model of stone-formation. *Front Biosci*. 2003;8:s1330–8.
11. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*. 2005;23:309–23.
12. Tiselius H-G. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis*. 2016;44:91–100.
13. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int*. 2009;103:1238–46.
14. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:535–43.
15. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, Hoppe BB, editores. *Urinary stones, diagnosis, treatment and prevention of recurrence*. 3rd ed. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009.
16. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:750–63.
17. Morcillo Cebolla V, Hurtado Santos J, Sánchez Moliní P, Domínguez Ruíz de León P. Evaluación de la litiasis renal asociada a alteraciones metabólicas. *Semerger*. 2010;36:497–500.
18. Nayan M, Elkoushy MA, Andonian S. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. *Can Urol Assoc J*. 2012;6:30–3.
19. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol*. 1999;13:679–85.
20. Castle SM, Cooperberg MR, Sadetsky N, Eisner BH, Stoller ML. Adequacy of a single 24-hour urine collection for metabolic evaluation of recurrent nephrolithiasis. *J Urol*. 2010;184:579–83.
21. Assimos D, Chew B, Hautmann R, Holmes R, Williams J. Evaluation of the stone former. En: Denstedt J, Khoury S, editores. *Stone Disease*. Paris, France: Healt Publications; 2008.
22. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2013;310:408–15.
23. Abib La, del Valle EE, Laham G, Spivacow FR. Litiasis renal y riesgo cardiovascular. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019;39:126–33.
24. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:519–33.
25. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criterion. *Am J Med*. 1980;69:19–30.

26. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporosis Rep.* 2012;10:286–95.
27. Arrabal-Polo MÁ, Sierra Girón-Prieto MS, Orgaz-Molina J, Zuluaga-Gómez A, Arias-Santiago S, Arrabal-Martín M. Litiasis renal cálcica y densidad mineral ósea. Importancia del metabolismo óseo en la litiasis urinaria. *Actas Urol Esp.* 2013;37:362–7.
28. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003;139:476–82.
29. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2215–20.
30. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1453–60.
31. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Aug;50:823–31.
32. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75:1264–71.
33. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649–58.
34. Knight J, Deora R, Assimos DG, Holmes RP. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis.* 2013;41:187–96.
35. Grases F, Sanchis P, Perelló J, Costa-Bauzá A. Role of uric acid in different types of calcium oxalate renal calculi. *Int J Urol.* 2006;13:252–6.
36. Moe OW, Xu LHR. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol.* 2018;31:189–96.
37. Del Valle E, Spivacow R, Negri AL. Citrato y litiasis renal. *Medicina.* 2013;73:363–8.
38. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009;11:134–44.
39. García García MP, Luis Yanes MI. Litiasis renal. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-litiasis-242>.
40. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol.* 2014;27:371–6.
41. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol.* 2014;27:241–5.
42. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and Stone formation. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 16:S165–9.
43. Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, Gebreselassie S, Monga M. Gout, Stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol.* 2013;189:1334–9.
44. Marangella M. Medical management of urinary calculi: up to date 2016. *Urologia.* 2016;83:110–23.
45. Thomas B, Tolley D. Concurrent urinary tract infection and stone disease: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5:668–75.
46. Cicerello E, Mangano M, Cova GD, Merlo F, Maccatrozzo L. Metabolic evaluation in patients with infected nephrolithiasis: Is it necessary? *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88:208–11.
47. Marien T, Miller NL. Treatment of the infected Stone. *Urol Clin North Am.* 2015;42:459–72.
48. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am.* 2007;34:347–62.
49. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol.* 2008;28:181–91.
50. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ, et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis.* 2016;44:65–76.
51. Segal ST. Cystinuria. En: Scriver CH, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3581–601.
52. Cabrera-Morales CM. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2011;34, <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000300011>.
53. Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS Jr, Nakada SY. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology.* 2008;72:278–81.
54. Ahmed K, Dasgupta P, Khan MS. Cystine calculi: challenging group of stones. *Postgrad Med J.* 2006;82:799–801.
55. Orts JA, Zúñiga A, Martínez de la Cámara J. Actualización de la cistinuria: aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos. *An Med Interna.* 2003;20:317–26.
56. Fattah H, Hambaroush Y, Goldfarb DS. Cystine nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 2014;3:228–33.