

## SYMPOSIUM SOBRE LITIASIS RENAL

### II

#### ALGUNOS ASPECTOS METABOLICOS DE LA LITIASIS\*

DR. JUAN JOSÉ PAULLADA E.\*\*

QUIZÁ UNO de los problemas médicos más discutidos y menos aclarados es la patogenia de la litiasis renal. La mayoría de los cálculos provienen de sustancias del metabolismo intermediario de las proteínas y del metabolismo mineral. Esto se demuestra por el hecho de que los solutos de la orina están constituidos esencialmente por:

1. Fosfato ácido de calcio.
2. Fosfato amónico de magnesio.
3. Acido úrico.
4. Urato de sodio o amonio.
5. Oxalato de calcio.

Como puede verse en esta lista, los elementos más comunes son el ácido úrico y uratos, el oxalato<sup>9, 10</sup> y fosfato de calcio, compuestos que vienen a constituir en la clínica, con mayor frecuencia los componentes de los cálculos urinarios. Por este hecho, creemos pertinente hacer una somera revisión del metabolismo del ácido oxálico, del ácido úrico y del calcio, asimismo, de las alteraciones metabólicas de éstos, que originan su precipitación en el tracto urinario.

#### ACIDO OXÁLICO

El aporte del ácido oxálico por la dieta es mínimo, ya que no se absorbe en forma total;<sup>1, 4, 13, 14</sup> por otra parte, se ha visto que durante el ayuno en el

\* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 14 de noviembre de 1962.

\*\* Jefe de Investigación de Endocrinología y Metabolismo. Pabellón 5, Hospital General. Profesor en Endocrinología de la Escuela Nal. de Medicina, U.N.A.M.

sujeto normal su excreción continúa en igual magnitud.<sup>5</sup> Estos hechos demuestran que su fuente principal es endógena. Normalmente su excreción urinaria varía de 10 a 50 mg. en 24 horas.<sup>4, 13</sup> El ácido oxálico proviene principalmente del catabolismo de aminoácidos y proteínas así como carbohidratos.<sup>14</sup> Quizá el aminoácido más importante es la glicina y su precursor la serina.<sup>13</sup> En lo que se refiere a carbohidratos sus principales precursores son el ácido pirúvico y las pentosas,<sup>14</sup> ya que el primero puede ser transformado a glicina, y las segundas hacia ácido glioxílico y de aquí a ácido oxálico.

Otra de las fuentes importantes del ácido oxálico es el ácido ascórbico ya que el 44% de esta vitamina se elimina como oxalato.<sup>12, 13, 4</sup> Ciertamente que para

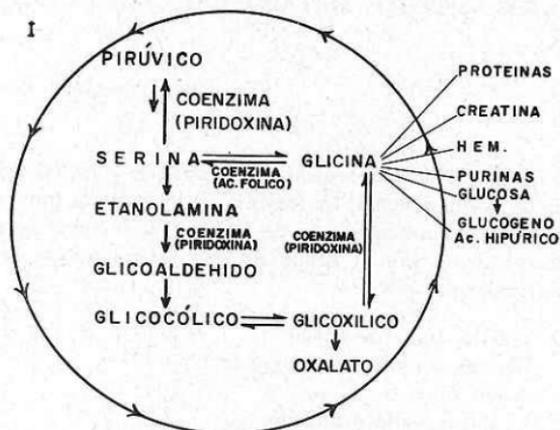


FIGURA 1

que éste aumente en la orina, se necesitan dosis muy grandes de la vitamina; se ha calculado que la dosis mínima es 1.46 grs.<sup>12</sup>

Normalmente la serina tiene tres pasos metabólicos en los cuales probablemente actúa como coenzima la piridoxina<sup>3, 8</sup> y el ácido fólico (Fig. 1).

El primero y quizá el más importante, es su transformación hacia glicina,<sup>5</sup> el segundo es hacia etanolamina, y el tercero hacia pirúvico.<sup>13, 16, 17</sup>

Solamente el primero y tercer paso son reversibles.<sup>16, 17</sup> Una vez sintetizada la glicina, ésta, por acción enzimática es transformada hacia ácido glioxílico o glicoxílico, el que a su vez es convertido en ácido oxálico.

Así como la serina dio lugar a la formación de glicina, por otro camino metabólico se van a sintetizar tres compuestos subsecuentes que son la etanolamina, el glicoxaldeo y el ácido glicocólico o glicólico. A partir de este último se van a formar ácido glioxílico y de aquí, su paso a ácido oxálico.

Parece ser que existen 4 bloqueos enzimáticos en el metabolismo normal del ácido oxálico.<sup>18</sup> El primero de ellos (Fig. 2) se encuentra entre el paso de glicina

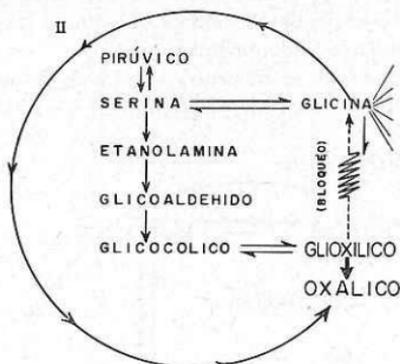


FIGURA 2

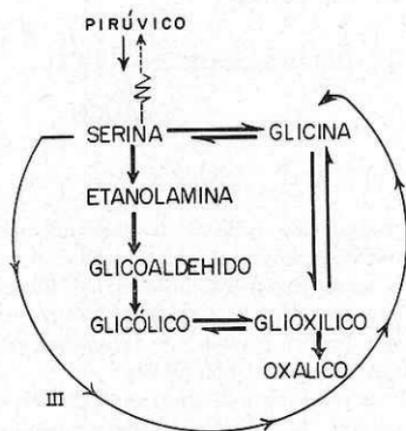


FIGURA 3

hacia ácido glioxílico. Esto trae como consecuencia la desviación metabólica de glicina a serina, etanolamina, glicolaldehído, glicocólico, glioxílico, y oxálico.

El segundo bloqueo metabólico se sitúa en el paso de serina hacia pirúvico (Fig. 3); consecuentemente, la desviación metabólica se produce por un aumento de la serina y de la glicina. La primera va a dar origen a la etanolamina, glicol-

dehído, ácido glicólico, ácido glioxílico y por último oxálico. La segunda va a dar aumento a la producción de ácido glioxílico y éste al ácido oxálico.<sup>13</sup>

La tercera alteración se encuentra entre la etanolamina y glicolaldehído (Fig. 4). Esto trae consigo la desviación metabólica de serina a glicina, de éstas a ácido glioxílico y por último hacia ácido oxálico.<sup>13</sup>

El último error metabólico se encuentra en el paso de ácido glicoxílico (Fig. 5) hacia ácido fórmico. Al no existir este paso final, el ácido glioxálico es trans-

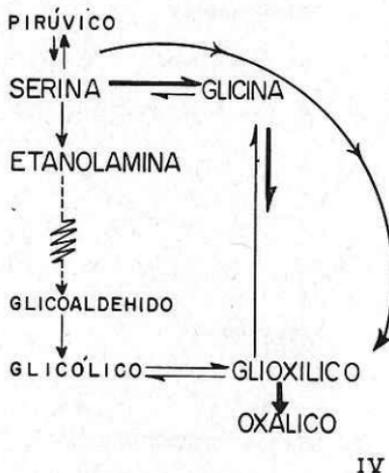


FIGURA 4

formado mayormente hacia ácido oxálico.<sup>14</sup> Las alteraciones metabólicas expuestas originan que el oxalato se elimine en gran cantidad por la orina, produciéndose su precipitación y consecuentemente litiasis renal. El mecanismo íntimo por el cual el oxalato se precipita para formar el cálculo no está aclarado. Sólo se habla de los factores que pueden ayudar a su formación, principalmente las infecciones recurrentes que provocan lesión tisular.<sup>2</sup>

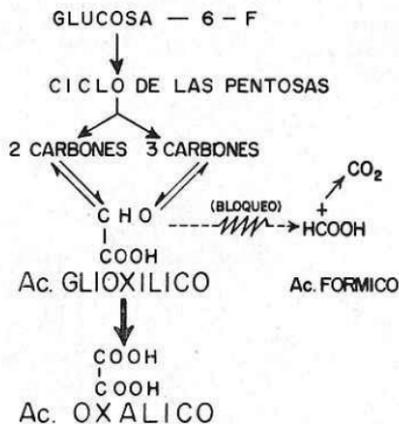
El cuadro de oxaluria puede revestir diversos grados de intensidad: desde el más grave, que es la oxalosis, la cual está constituida por la presencia de depósitos de oxalato en diversas partes del cuerpo que conduce fatalmente a la muerte por insuficiencia renal e hipertensión arterial.<sup>12, 13, 14</sup> Pueden existir variantes de mediana intensidad que se presentan en la pubertad y en el adulto.

El tratamiento médico de este cuadro es muy pobre. Se ha ensayado la piridoxina a la dosis de 100 mg. diarios, debido a que ésta, como ya dijimos, actúa como coenzima en los principales pasos del metabolismo del ácido oxálico.<sup>15</sup>

Se ha visto que en personas con oxaluria primaria la combinación de ácido

fólico más piridoxina hacen bajar los niveles de ácido oxálico en orina hasta 23%.<sup>12</sup>

Asímismo, la administración de benzoato de sodio a la dosis de un gramo diario, por el hecho de que este compuesto se combina con la glicina para formar ácido hipúrico, y en esta forma disminuyan los almacenes de glicina disponibles en el organismo.<sup>4, 7, 13</sup> Se han ensayado las sales de magnesio ya que este elemento hace soluble al oxalato.<sup>1</sup> Por último, pudiera ser que ayudara a evitar la formación de cálculos el mantener el pH de la orina dentro de la alcalinidad pues a veces la oxaluria se presenta a consecuencia de acidosis tubular renal. En



V

FIGURA 5

realidad una dieta especial baja en proteínas, no daría ningún resultado, pues como se dijo al principio, la fuente exógena del oxalato, prácticamente no existe.

#### ACIDO ÚRICO

Como ya dijimos anteriormente, el ácido úrico es uno de los componentes principales de la litiasis renal. En la clínica se observa, que las personas que presentan alteración en el metabolismo de este compuesto, son en las que con mayor frecuencia se precipita en el tracto urinario.

Se ha visto que la litiasis renal por ácido úrico es más común en el hombre que en la mujer. En el primero, los niveles se elevan en forma paulatina después de la pubertad; de aquí que no se haya encontrado ningún cálculo urinario por hiperuricemia primaria<sup>34</sup> durante la infancia. Se piensa que se debe: primero,

a que el hombre tiene mayor masa muscular que la mujer y el niño;<sup>22</sup> segundo, a que la depuración del ácido úrico es mayor en la mujer<sup>21</sup> y tercero, a que pueda existir un trastorno en la biosíntesis de los andrógenos suprarrenales en el hombre.<sup>20</sup>

Normalmente el ácido úrico se forma a partir de los compuestos proteicos de la dieta especialmente: nucleoproteínas, nucleótidos, purinas y glicina; (Fig. 6) probablemente la fuente principal es endógena, a partir de proteínas tisulares que vienen a ser del mismo tipo que las que se encuentran en la alimentación.<sup>11, 17</sup>

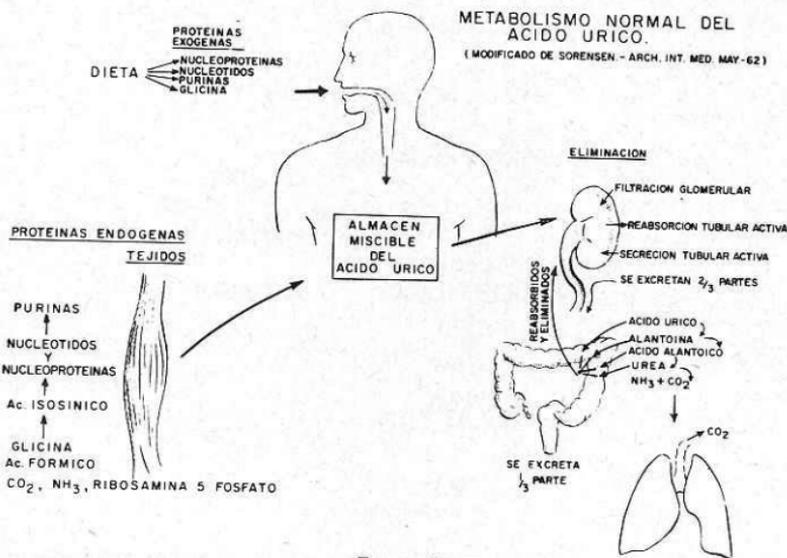


FIGURA 6

Todos estos compuestos van a dar origen al almacén miscible o intercambiable del ácido úrico del organismo. La eliminación de este compuesto puede seguir dos rutas: el riñón y el intestino. En el primero se excretan las dos terceras partes después de que se ha verificado su filtración glomerular, su reabsorción y secreción tubular activa; en el segundo, va sufriendo una serie de cambios hasta bióxido de carbono y amoníaco. Estos productos intermedios son reabsorbidos en el intestino y eliminados por la orina, quedando solamente por la ruta intestinal una tercera parte.<sup>36, 39</sup>

El aumento del ácido úrico en la sangre puede ser originado por tres causas principales que en orden de importancia son las siguientes: primero, por un error metabólico de las proteínas que vienen a provocar un aumento del almacén

miscible del ácido úrico,<sup>35</sup> segundo, por destrucción celular, especialmente de los elementos figurados de la sangre como sucede en las leucemias, policitemia vera, mieloma múltiple y tercero porque exista una alteración en su eliminación debido a insuficiencia renal.<sup>29</sup>

En el primero de los casos, la alteración metabólica consiste en que la glicina se incorpore en forma directa al almacén de ácido úrico, originando un aumento de éste, que varía de 2 a 5 veces mayor que el normal<sup>18, 19, 23, 32, 39, 40</sup> (Fig. 7).

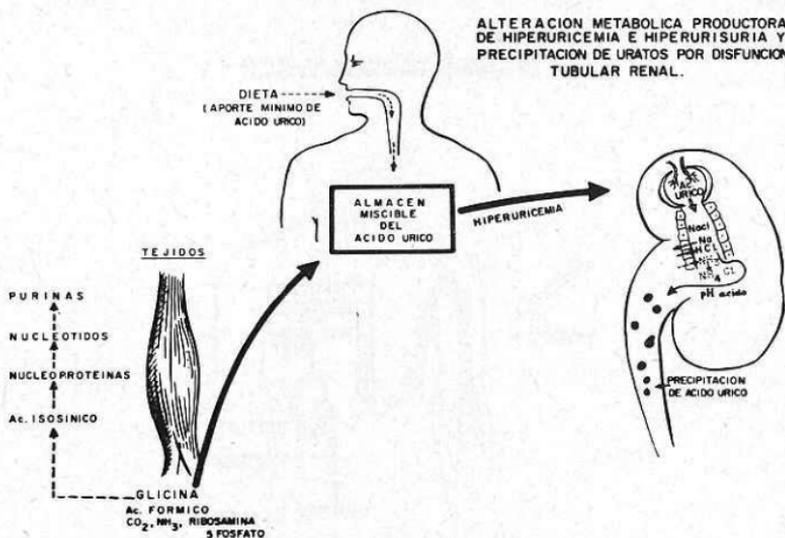


FIGURA 7

Estas modificaciones han sido estudiadas en glicina marcada con C-14<sup>19, 29, 32, 39, 40, 36</sup> Parece ser que este aminoácido presenta una desviación metabólica directamente hacia el almacén del ácido úrico sin la intervención del ácido nucleico y de las purinas. En este aspecto no todos están de acuerdo, pues algunos piensan que las purinas de la dieta son importantes en la patogénesis de la hiperuricemia.<sup>39</sup>

Estaría en contra de esto, el hecho de que los tratamientos de la anemia perniciosa con grandes cantidades de hígado que se daban en un principio, rara vez, se presentaba elevación del ácido úrico.<sup>32</sup> Al aumentar éste en la sangre por el mecanismo anotado, consecuentemente es mayor la cantidad de este compuesto que el riñón tiene que eliminar. Se ha propuesto que la precipitación del ácido úrico en el riñón es debida a que el túbulo renal pierde su capacidad de sintetizar amoníaco; esto origina una acidez constante de la orina.<sup>24, 25, 30</sup> Dicha

acidez, favorece la precipitación de los uratos pues se ha demostrado que son insolubles en un pH ácido.<sup>39</sup>

De estos hechos se puede deducir que el único tratamiento paliativo del sujeto hiperuricémico, formador de cálculos, es el de mantener la orina en pH por arriba de 6, con administración de alcalinos e igualmente provocar una corriente constante de líquido a través del túbulo renal haciendo que el paciente ingiera de 1 a 2 litros extra de agua y en esta forma ayudar a la solubilidad del ácido úrico.

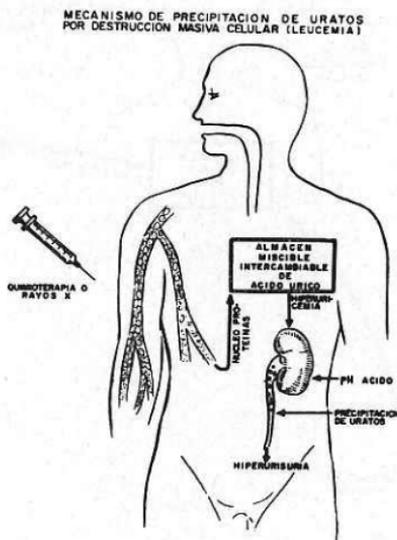


FIGURA 8

Las destrucciones celulares masivas ocasionan secundariamente aumento del ácido úrico especialmente en casos de leucemia y policitemia vera, cuando estos cuadros se encuentran en mayor actividad,<sup>31, 38</sup> o bien durante el tratamiento quimioterápico o rayos X.<sup>25, 27, 28</sup> Las nucleoproteínas de los núcleos celulares son transformadas hacia ácido úrico y en consecuencia la eliminación del compuesto es mayor en el riñón (Fig. 8). Se puede observar en esta etapa por medio de la cistoscopia, una evidente obstrucción de los uréteros e inclusive hidronefrosis.<sup>26, 27, 28, 37</sup> Algunos autores piensan que la precipitación del ácido úrico en estos casos, también está favorecida por un pH ácido de la orina.

Por último el ácido úrico puede retenerse y consecuentemente aumentar sus niveles sanguíneos, debido a alteración tubular.<sup>33, 35, 41</sup> En estos casos probable-

mente el cuadro clínico se manifiesta más por artritis gotosa que por litiasis urinaria, aun cuando se ha visto que en pacientes hiperuricémicos que no presentan hiperurisuria puede haber precipitación de uratos.<sup>35</sup>

### CALCIO

Ahora nos referiremos al metabolismo mineral, en especial del calcio. Este elemento se encuentra regido en sus pasos metabólicos por la paratohormona,<sup>43</sup> secretada por las glándulas paratiroides. Normalmente la hormona paratiroidea actúa reduciendo el umbral renal de los fosfatos.<sup>42</sup> Su administración en altas dosis provoca fosfatúria, disminución del fósforo sanguíneo y aumento del calcio en sangre. Al reducir el umbral renal de los fosfatos, hay una baja de ellos en la sangre que obliga a su movilización a partir del tejido óseo. Debido a que en el hueso los fosfatos se encuentran como sales de calcio, se produce aumento de la calcemia<sup>47</sup> y consecuentemente aumento de la calciuria.

Cuando existe un aporte normal de calcio y vitamina D la destrucción y formación del hueso se encuentra en equilibrio (Fig. 9).

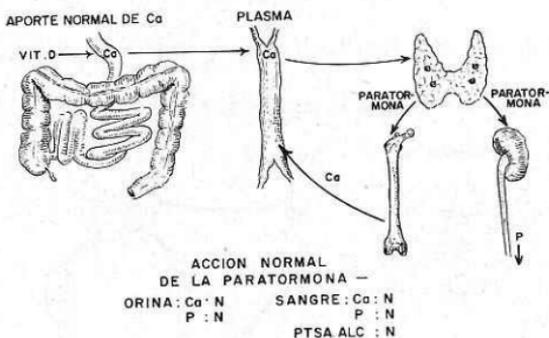


FIGURA 9

Cuando por alguna causa el calcio tenga un aporte por debajo de lo normal, o bien una insuficiente absorción intestinal por falta de vitamina D (Fig. 10), la secreción de la paratohormona aumenta con objeto de evitar que los niveles de este elemento caigan en cifras críticas de hipocalcemia, ya que la hormona actúa directamente sobre el hueso provocando su destrucción, favoreciendo el paso del calcio a la sangre. La liberación del calcio se hace en unión de citrato, formando citrato de calcio<sup>44, 45, 46</sup> (Fig. 11).

Así como las cifras bajas de calcio producen la hipersecreción de la paratohormona, los niveles altos de fósforo, como sucede en la insuficiencia renal

do está elevado favorece la acidosis metabólica de la insuficiencia renal y el organismo tiende a eliminarlo por la hiperactividad de la paratiroides, ya que, como dijimos, una de sus principales funciones, es aumentar la eliminación de los crónica o aguda actúan en igual forma, pues el fósforo es un elemento, que cuan-

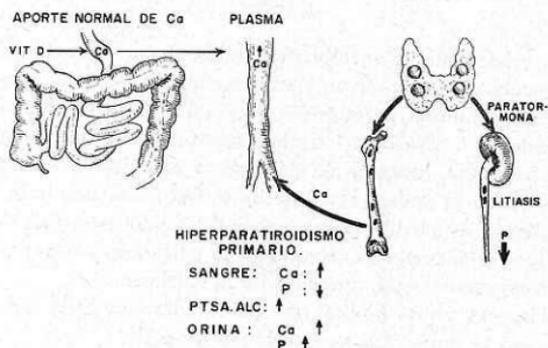


FIGURA 10

fosfatos en el túbulo renal. Esto viene a constituir el hiperparatiroidismo secundario.

En el caso de la litiasis renal el cuadro de hiperparatiroidismo primario es el

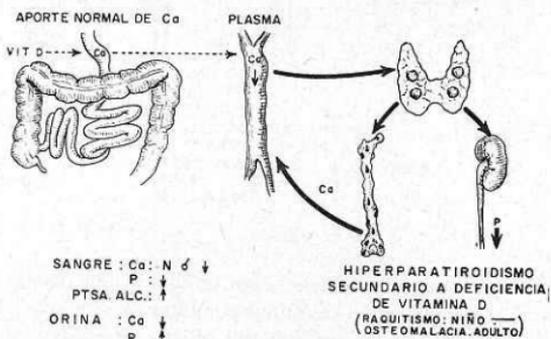


FIGURA 11

que interesa. Puede ser producido en el 80% de los casos por adenoma simple, el 10% por adenoma múltiple. Hiperplasia difusa en 9% y el menos frecuente, el carcinoma en 1%. (Fig. 12). El hiperfuncionamiento de la paratiroides producido por las causas enumeradas ocasiona en primer lugar, marcado aumento en

la pérdida del fósforo por el riñón, disminuyendo consecuentemente los niveles en el plasma. Por otra parte, debido a la acción directa de la hormona sobre el hueso, origina ascenso de los niveles de calcio en la sangre y consecuentemente aumenta la eliminación de este elemento por la orina. Por esa circunstancia el hueso presenta zonas de destrucción que vienen a constituir la osteítis fibrosa quística. El organismo en plan de contrarrestar dicha destrucción aumenta los niveles de la fosfatasa alcalina, ya que dicha enzima es la que favorece la deposición de sales de calcio y fósforo en la matriz ósea. Así pues, el cuadro químico del hiperparatiroidismo estará constituido por hipofosfatemia, hiperfosfaturia, hipercalcemia e hiper calciuria, así como aumento de la fosfatasa alcalina.

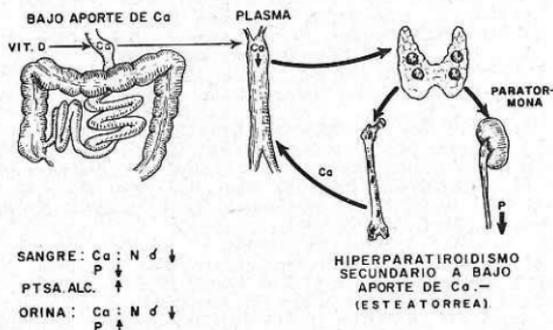


FIGURA 12

Como resultado de la movilización de calcio y fósforo del hueso, pasa una gran cantidad de ellos a través del túbulo y pelvis renal. Con frecuencia el poder de solubilidad de estos elementos es excedido resultando su precipitación ya sea en los túbulos o en la pelvis renal, originando en el primer caso, nefrocalcinosis con el consecuente daño renal que puede conducir a la insuficiencia de este órgano, haciéndose necesario en ocasiones su extirpación. En el segundo caso se presenta la formación de cálculos en la pelvis o en la parte inferior del tracto urinario.

Ocasionalmente puede haber casos de litiasis renal en donde se encuentra el calcio alto y el fósforo bajo y la fosfatasa alcalina normal. En esta situación se trata de un hiperparatiroidismo sin enfermedad ósea. Esta circunstancia puede presentarse por lapsos variables en pacientes en quienes las cantidades de calcio y fósforo ingeridas, son lo suficientemente grandes para contrarrestar las pérdidas de estas substancias provenientes de los huesos. El tratamiento del hiperparatiroidismo primario es quirúrgico. Los cambios metabólicos post-operatorios, excepto la hipofosfatemia se normalizan dentro de las 24 a 48 primeras horas. El

fósforo puede permanecer bajo durante semanas o meses después de la operación.

Con todo lo expuesto se puede deducir que el estudio de los enfermos con litiasis renal debe hacerse en trabajo conjunto del urólogo y endocrinólogo; el primero para resolver los problemas que trae consigo la presencia del cálculo en el tracto urinario, y el segundo para aclarar hasta donde sea posible la alteración metabólica causante de la urolitiasis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Albuquerque, P. F. y Milan, T. J.: Urology 87: 504, 1962.
2. Anderson, C. K., y Hodkinson, L. N.: Lancet 2: 7200, 1961.
3. Andrews, S. B.; Gershoff, S. N., y Fragalla, F. F.: Amer. J. Path. 35: 671, 1959.
4. Archer, E.; Dormer, A., y Sconer, E. F.: Lancet 2: 173-81, 1957.
5. Archer, E.; Dormer, A., y Scowen, E. F.: Lancet 2: 320-2, 1957.
6. Curtin, O. H., y King, C.: J. Clin. Inv. 39: 1337, 1960.
7. Elder, D. R., y Wyngaarden, J. B.: J. Biol. Chem. 320: 923, 1958.
8. Gershoff, N. S.; Fragalla, F. F.; Nelson, A. D., y Andros, B. S.: Amer. J. Med. 27: 72, 1959.
9. Hodkinson, A.: Proc. Roy. Soc. Med. 51: 970, 1958.
10. Hodkinson, A.; Durtton, M. J., y Pirah, L. M.: Lancet 2: 451, 1961.
11. Harper, A. H.: *Physiological chemistry 1961*. Lange Med. Publications Los Angeles.
12. Lamden, P. M., y Chystpwski: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 85: 190, 1954.
13. McLaurin, A. N.; Beisel, R. N.; McCormic, G. J.; Scaletta, R. R., y Herman, R. H.: Ann. Int. Med. 55: 76, 1961.
14. Stauffer, M.: New Eng. J. Med. 263, 1960.
15. Wagle, R. S., y Vaughan, D. A.: J. Biol. Chem. 230: 923, 1958.
16. Weinhausen, S., y Friedmann, B.: J. Biol. Chem. 191: 707, 1951.
17. West, S. E., y Todd, W. R.: Mc Millan Co. New York.
18. Bishop, C.; Carner, W., y Talbott, J. H.: J. Clin. Inv. 30: 879, 1951.
19. Bishop, C.; Rand, R., y Talbott, J. H.: Metabolism 4: 174, 1955.
20. Forsham, P. H.; Thorn, G. W.; Prunty, F. T. C., y Hills, A. G.: J. Clin. Endocr. 8: 15, 1948.
21. Gutman, A. B., y Yu T. F.: Adv. Int. Med. 5: 227, 1952.
22. Gutman, A. B.: Ann. Int. Med. 39: 1062, 1953.
23. Gutman, A. B.; Yu T. F.; Black, H.; Yalow, R. A., y Bers, S. A.: Amer. J. Med. 25: 917, 1958.
24. Henneman, P. H.; Wallach, S., y Dempsey, E. F.: J. Clin. Invest. 41: 537, 1962.
25. Hilton, J. G.; Goodbody, M. F. Jr. y Kruesi, O. R.: J. Amer. Coriat. Soc. 3: 607, 1955.
26. Krauitz, S. C.; Diamond, H. D., y Craver, L. F.: J.A.M.A. 146: 1957, 1951.
27. Kritzler, R. A.: Amer. J. Med. 25: 532, 1958.
28. Lear, H., y Oppenheimer, G. D.: J.A.M.A. 143: 806, 1950.
29. Lynch, C. E.: Arch. Int. Med. 109: 630, 1962.
30. Peters, J. P., y Van Slyke, U. D.: *Quantitative clinical chemistry II methods, Baltimore*, Williams and Wilkins, 647, 1955.
31. Sandber, A. A.; Cartwright, G. E., y Wintrobe, M. M.: Blood 11: 154, 1956.
32. Seegmiller, J. E.; Laster, L., y Liddle, V. L.: Metabolism 7: 376, 1958.
33. Sirota, J. H.; Yu T. F., y Gutman, A. B.: J. Clin. Inv. 31: 692, 1952.
34. Smith, C. J.: Metabolism 6: 218, 1957.
35. Sorensen, L. B.: Arch. Int. Med. 109: 379, 1962.
36. Stetten, D. Jr.: Geriatric 9: 163, 1954.
37. Talbott, J. H.: J. Chronic. Dis. 1: 338, 1955.
38. Videback, A.: Acta Med. Scand. 133, 1950.
39. Wyngaarden, B. J.: J. Clin. Inv. 36: 1508, 1957.
40. Wyngaarden, B. J.: Metabolism 7: 375, 1957.
41. Yu T. F. Sirota, J. H., y Gutman, A. B.: J. Clin. Inv. 31: 692, 1952.

42. Albright, F.: J.A.M.A. 112: 2592, 1939.
43. Bartter, F. C.: Annual Rev. Physiol. 16: 429, 1954.
44. McLean, F. C.: *Proceedings of a Symposium on advances in parathyroid research*. Charles C. Thomas 12, 1961.
45. Newman, F. W.; y Neuman, M. W.: The University of Chicago, 209, 1958.
46. Newman, F. W., y Dowse, C. M.: *Proceedings of symposium on advances in parathyroid research*. Charles C. Thomas, 312, 1961.
47. Selye, H.: *Endocrinología*. Salvat Edit. S. A. 566, 1952.