

VARIACIONES DE ELEMENTOS Y COMPUESTOS INHIBIDORES Y FACILITADORES DE LA PRECIPITACIÓN CRISTALINA EN RELACIÓN AL TIPO DE CÁLCULO EN PACIENTES UROLITIÁSICOS

(VARIATIONS OF ELEMENTS AND INHIBITING AND FACILITATING COMPOUNDS OF CRYSTAL PRECIPITATION ACCORDING TO TYPE OF CALCULUS IN UROLITHIC PATIENTS)

WILLIAM JOSÉ VELÁSQUEZ SANZONETTI¹, AMÉRICA BELÉN VARGAS MILANO¹, ALBERTO JOSÉ GARCÍA GARCÍA¹, DIXSON JOSÉ VELÁSQUEZ SANZONETTI¹, LUIS ADELINO MÁRQUEZ SEGURA¹, RAUL SOSA NEGRÍN²

¹Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis, Laboratorio de Fisiología Humana, Cumaná, Venezuela, ²Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, estado Sucre

E-mail: wjvelasquezs@gmail.com

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar los factores facilitadores e inhibidores de la precipitación cristalina urinaria, por tipo de concreción urinaria, en pacientes urolitiásicos, de la consulta de Urología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre y en individuos controles. Para lograr este fin, se estudiaron 50 individuos controles, masculinos y femeninos, con edades entre 17 y 56 años y 50 pacientes urolitiásicos, masculinos y femeninos entre 14 y 69 años. En ambos grupos se recolectaron orinas de 24 horas, en las cuales se determinaron los parámetros oxalato y citrato y se les tomaron muestras de sangre venosa, en las cuales se realizaron las determinaciones de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y las hormonas testosterona y estradiol. La prueba estadística *t-Student* mostró diferencias significativas en los parámetros calcio, fósforo, ácido úrico, oxalato, citrato, testosterona y estradiol al ser evaluados en individuos urolitiásicos y controles y el análisis Anova simple, en pacientes urolitiásicos, arrojó diferencias significativas en el ácido úrico y el fósforo en relación al tipo de cálculo. Todo esto permite señalar que, en estos pacientes, los factores facilitadores de la precipitación urinaria (calcio, ácido úrico y oxalato), predominan sobre los inhibidores (citrato) y que los incrementos de testosterona y las disminuciones de estradiol, en los pacientes nefrolitiásicos analizados, evidencian el efecto litogénico de la testosterona e inhibitorio del estradiol.

Palabras clave: Nefrolitiasis, hormonas sexuales, cristales urolíticos

ABSTRACT

The purpose of this research was to evaluate the facilitating and inhibiting factors of the urinary crystal precipitation according to the type of urinary concretion, in urolithic patients being

treated at the Urology Consultation Department of the Universitarian Hospital Antonio Patricio de Alcalá and in controls in Cumaná, state of Sucre. To achieve this goal, 50 controls, masculine and feminine, aging between 17 and 56, and 50 urolithic patients, masculine and feminine, aging between 14 and 69 were subjected to study. In both groups, 24-hour urine samples were collected in which the parameters oxalate and citrate were determined, and venous blood samples were taken from them, in which the determinations of calcium, phosphorus, magnesium, uric acid, and the testosterone and estradiol hormones were performed. The t-Student statistical test showed significant differences in the calcium, phosphorus, uric acid, oxalate, citrate, testosterone and estradiol parameters when evaluated in urolithic patients and in controls and the simple ANOVA analysis in urolithic patients produced significant differences in the uric acid and phosphorus in relation to the type of calculus. All this indicates that in these patients the facilitating factors of the urinary precipitation (calcium, uric acid and oxalate), are predominant over the inhibiting factors (citrate), and that the increase of testosterone and the decrease of estradiol in nephrolithic patients under study, demonstrate the lithogenic effect of the testosterone and the inhibiting nature of estradiol.

Key words: Nephrolithiasis, sexual hormones, urolithic crystals.

INTRODUCCIÓN

El carácter multifactorial de la urolitiasis permite deducir que pueden ser diversos los metabolismos que se alteren para iniciar el proceso de formación de cálculos urinarios, los cuales están constituidos por sales de compuestos como ácido úrico, oxalato de calcio, cistina y fosfato e iones monovalentes o divalentes. Lo antes descrito puede fundamentarse en el análisis del pH, urea, creatinina, ácido úrico, oxalato y los electrolitos sodio, potasio, cloruro, calcio, fósforo y magnesio analizados en pacientes con calculosis urinaria (KHAN 2018; JIANG *ET AL.* 2020).

El proceso litogénico depende del predominio de sustancias favorecedoras de la precipitación de cristales en la orina sobre los compuestos inhibidores de este proceso. Entre las sustancias precipitantes se encuentran compuestos como el ácido úrico, que precipita en orinas ácidas, el oxalato de calcio, que constituye una sal insoluble en orinas ácidas y las sales fosfáticas, que también forman parte de los compuestos que, frecuentemente, se observan en los cálculos urinarios, de pacientes con orinas alcalinas. En cuanto a las sustancias que previenen la precipi-

tación cristalina, se encuentran el citrato, que actúa como un inhibidor de las sales oxálicas a nivel urinario y es capaz de unirse al calcio y formar citrato de calcio, que es un compuesto soluble en orinas de pH ácido (CAO *ET AL.* 2016; YANG *ET AL.* 2017).

Las alteraciones en la secreción de las hormonas hipofisarias juegan un papel importante en el proceso litogénico urinario tal como lo señala la investigación de KUCZERA & KERSZTEJN (1993), quienes ponen en evidencia los incrementos en la secreción de la hormona estimulante de los folículos y en la excreción urinaria de calcio y oxalato y con ello corroboran la participación de esta hormona en la litogénesis. De igual forma, investigaciones realizadas en las hormonas sexuales, en modelos experimentales, de urolitiasis ponen de manifiesto que los andrógenos producen disminución de la eliminación sérica y urinaria de oxalato y de los depósitos de cristales de oxalato de calcio en los riñones y los estrógenos disminuyen los procesos urolíticos. Estos hechos resaltan que la testosterona promueve la formación de cálculos de oxalato de calcio y los estrógenos disminuyen este proceso, poniendo en evidencia la importancia de las hormonas sexuales en la patogéne-

sis de la urolitiasis (GAMBARO ET AL. 2017; McCLINTOCK 2019).

Teniendo en consideración el origen multifactorial de la nefrolitiasis y por consiguiente el gran número de desequilibrios en los mecanismos homeostáticos presentes en los individuos urolitiásicos, surge la necesidad de realizar la presente investigación que tiene como finalidad evaluar las variaciones de los elementos y compuestos inhibidores y facilitadores de la litogénesis, en torno al tipo de cristal presentes en las concreciones urinarias de los pacientes urolitiásicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra poblacional

Para la ejecución del presente estudio se analizaron 50 muestras de sangre completa y orina de 24 horas provenientes de un grupo de pacientes nefrolitiásicos (21 femeninos y 29 masculinos) con edades comprendidas entre 14 y 69 años, que asistieron a la unidad de Nefrología del hospital universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Simultáneamente se estudiaron 50 individuos aparentemente sanos (27 masculinos y 23 femeninos) con edades entre 17 y 56 años, sin antecedentes ni síntomas de urolitiasis o cualquier otra patología para el momento de la toma de las muestras.

Este estudio se efectuó bajo estrictas normas de la ética médica, según la declaración de Helsinki y de las normas internacionales para las investigaciones biomédicas en las poblaciones humanas, promulgadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (OFICINA PANAMERICANA DE LA SALUD 1990).

Se excluyeron todos los pacientes urolitiásicos con historias clínicas de síndrome metabólico, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, hipercalcemia idiopática e hiperaldosteronismo.

Obtención de las muestras

A cada individuo que participó en esta investigación se le extrajeron 5,00 mL de sangre por punción venosa, bajo estrictas medidas de asepsia, los cuales se colocaron en tubos de ensayo sin anticoagulante. Luego de un tiempo aproximado de 10 minutos, en reposo, a temperatura ambiente, para la retracción del coágulo sanguíneo, se centrifugaron las muestras a 3500 rpm y se obtuvieron los respectivos sueros, que fueron separados con pipetas Pasteur y colocados en tubos de ensayo estériles, para realizar las determinaciones de los parámetros testosterona, estradiol, calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico (HENRY 2007).

En todos los casos se tomaron las medidas preventivas para evitar realizar determinaciones en sueros hemolizados e hiperlipémicos que pudieran aportar resultados no confiables en los parámetros cuantificados.

En las muestras de orina de 24 horas de cada paciente, recolectadas tomando en cuenta las normas pertinentes para garantizar una recolección de las muestras adecuadas, se cuantificaron los compuestos oxalato y citrato (HENRY 2007).

Identificación de los cristales presentes en los cálculos urinarios

La identificación de los cristales presentes en los cálculos urinarios se realizó por la técnica de difracción de rayos X. Para ello, se utilizaron las muestras trituradas, que fueron analizadas en el equipo de difracción de rayos X, marca Bruker, modelo D2 PHASER, el cual usa un cátodo de cobre y filtro de níquel, con un voltaje de 40,00 kV y 20,00 mA de intensidad de corriente en el generador de rayos X y mediante la comparación con patrones internos de la base de datos del computador se identificaron los compuestos cristalinos (JENKINS & SNYDER 1996).

Técnicas empleadas

Determinación de la concentración sérica de calcio

La metodología empleada para la determinación del ion calcio fue la de la O-cresolftaleína-complexona, sin desproteínización. El fundamento de este método consiste en que el calcio forma un complejo violeta con O-cresolftaleína-complexona, en medio alcalino, que se puede medir espectrofotométricamente a una longitud de onda de 560 nm. Valores de referencia: (2,20 – 2,60) mmol/L (HENRY 2007).

Determinación de la concentración sérica de fósforo

Este ion se determinó por metodología espectrofotométrica en la cual el fósforo inorgánico reacciona con molibdato de amonio, en un medio ácido, para formar un complejo de fosfomolibdato que se mide a una longitud de onda de 340 nm, su intensidad es directamente proporcional a la concentración de fósforo inorgánico presente en la muestra. Valores de referencia: (2,50 – 4,80) mg/dL (HENRY 2007).

Determinación de la concentración sérica de magnesio

Los iones magnesio fueron cuantificados por su reacción con el magón sulfonado, en medio alcalino, formando un complejo de color rosado cuya intensidad se mide a 505 nm y es proporcional a la concentración de iones magnesio presentes en la muestra. Valores de referencia: (1,30 – 2,50) mg/dL (HENRY 2007).

Determinación de la concentración sérica de ácido úrico

La concentración de este ácido se determinó por el método de Caraway modificado en el cual la cantidad de este ácido, en medio alcalino reduce el fosfotungstato de sodio produciendo azul de tungsteno, obteniéndose una coloración azul cuya intensidad, medida, espectrofotométrica-

mente a 630 nm, es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra. Valores de referencia: Hombres: (3,56 – 7,19) mg/dL; Mujeres: (2,81 – 6,38) mg/dL (HENRY 2007).

Determinación de la concentración urinaria de oxalato

La valoración del parámetro oxalato se realizó por metodología espectrofotométrica en la cual el oxalato es oxidado a dióxido de carbono y peróxido de hidrógeno por acción de la enzima oxalato oxidasa. El peróxido de hidrógeno reacciona con el compuesto 3-metil-2-benzotiozolinona hidrazona y con el ácido 3-dimetil amino-benzoico en presencia de la enzima peroxidasa de levadura, produciendo la indamina coloreada con un máximo de absorbancia de 590 nm. La intensidad de color producido es directamente proporcional a la concentración de oxalato en la muestra. Valores de referencia: Hombres: (7,00 – 44,00) mg/24h; Mujeres: (4,00 – 31,00) mg/24h (HENRY 2007).

Determinación de la concentración urinaria de citrato

La cuantificación del parámetro citrato urinario se efectuó por metodología enzimática en el cual el citrato se transforma en oxalacetato y acetato en una reacción catalizada por la enzima citrato liasa. La cantidad de oxalacetato generado en la reacción es equimolar al citrato presente en la muestra (se forma una molécula de oxalacetato por una molécula de citrato). El oxalacetato se puede descarboxilar espontáneamente a piruvato. En presencia de las enzimas L-malato deshidrogenasa y L-lactato deshidrogenasa, el oxalacetato y el producto de su descarboxilación (piruvato), son reducidos a L-malato y L-lactato respectivamente. La cantidad del dinucleótido de nicotinamida oxidado en las reacciones es estequiométricamente igual a la cantidad de citrato. El dinucleótido de nicotinamida oxidado es determinado a 340 nm. Valores de referencia: Adultos: (0,40 – 3,40)

mmol/24h (HENRY 2007).

Determinación de la concentración sérica de la hormona testosterona

La determinación de esta hormona se realizó por metodología competitiva que emplea un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente hacia la hormona testosterona, que es liberada por medio del ácido 8-anilino-1-naftalensulfónico y norgestrel y compete con el derivado de la testosterona, incorporado exógenamente, marcado con quelato de rutenio para ocupar los puntos de fijación del anticuerpo biotinilado. Los resultados de la concentración de la concentración de la hormona testosterona son obtenidos por medio de una curva de calibración realizada en el sistema, mediante una calibración a dos puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo. Valores de referencia: Hombres: (2,80 – 8,00) ng/mL; Mujeres: (0,06 – 0,82) ng/mL; Niños: entre 13 a 17 años (0,28 – 11,10) ng/mL (HENRY 2007).

Determinación de la concentración sérica de la hormona estradiol

La concentración de esta hormona se obtuvo por el método de inmunoquimioluminiscencia en fase sólida de unión competitiva, el cual consiste en una reacción antígeno-anticuerpo de unión competitiva. La reacción se produjo al mezclar las partículas paramagnéticas (fase sólida) recubiertos con los anticuerpos de captura, los anticuerpos monoclonales, el conjugado (compuesto acoplado a la fosfatasa alcalina) y la muestra en la cubeta de reacción. El conjugado compete, covalentemente unido a las partículas paramagnéticas, con el compuesto de la muestra del paciente para limitar los sitios de unión en una cantidad reducida del anticuerpo específico, el cual, en combinación con los reactivos: sustrato (dioxetano) y la enzima fosfatasa alcalina, en contacto con la muestra y el analizador proporcionan la reacción quimioluminiscente, debido a que el sustrato se

desfosforila y emite luz. La intensidad de luz producida fue inversamente proporcional a la concentración de la hormona estradiol en la muestra. La lectura se realizó por unidades relativas de luz (URL). Valores de referencia: Mujeres: Periodo preovulatorio: menor de 50,00 pg/mL; Fase folicular: (150,00 – 500,00) pg/mL; Fase luteinizante: (100,00 – 200,00) pg/mL; Fase lútea: (24,50 – 195,00); Hombres: (10,00 – 80,00) pg/mL (HENRY 2007).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en esta investigación cumplieron con los criterios de homogeneidad, (prueba de Levene) y normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov Lilliefors) lo que permitió aplicarles la prueba estadística *t-Student*, con el propósito de establecer las posibles diferencias significativas entre los parámetros calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, oxalato, citrato, testosterona y estradiol, medidos en los individuos urolitiásicos y controles y análisis de varianza simple para conocer las posibles diferencias significativas en los parámetros antes señalados, medidos en los pacientes urolitiásicos, en relación al tipo de concreción urinaria. En los casos donde se observaron diferencias significativas se aplicó la prueba *a posteriori* de la diferencia mínima significativa (DMS). El nivel de confiabilidad del análisis estadístico, empleado en este estudio, fue del 95%. (SOKAL Y ROHLF, 1979). Todas estas pruebas estadísticas fueron realizadas empleando el programa estadístico IBM SPSS statistics 20.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los valores promedio de la concentración del ion calcio, medidos en individuos urolitiásicos y controles (**Tabla 1**), muestran diferencias significativas ($t= 2,16$; $p<0,05$) con aumentos en los pacientes con calculosis urinaria. Las concentraciones de este catión, evaluadas en los pacientes nefrolitiásicos en relación al tipo de cálculo urinario (**Tabla 2**) no mostraron dife-

rencias significativas en relación al tipo de concreción urinaria ($F_s = 0,95$ ns, $p > 0,05$).

Los incrementos significativos observados en los valores promedio del ion calcio medidos en los pacientes urolitiásicos en relación a las encontradas en los individuos controles pueden deberse, probablemente, a un aumento en la secreción y/o función de la vitamina D para absorber calcio a nivel intestinal o incrementos en la secreción de la hormona paratiroidea y con ello lograr mayor resorción de calcio a nivel óseo que se traduce en un aumento sérico de este catión en estos pacientes. Otra posible explicación a estos resultados viene dada por el hecho de que estos pacientes puedan cursar con desequilibrios en la función reabsortiva de calcio por acción de los mecanismos de transporte pasivos y activos de este ion divalente a nivel de los túbulos renales (ODVINA ET AL. 2007).

En relación a los resultados obtenidos en el presente estudio en la evaluación del ion calcio en los pacientes nefrolitiásicos analizados e esta investigación en relación al tipo de concreciones, debe señalarse que este factor no afecta significativamente las concentraciones del calcio, pero la ligera tendencia a aumentar de este catión en los pacientes urolitiásicos con calculosis oxálica coinciden con las investigaciones realizadas por GAMAGE ET AL. (2020), quienes encontraron concentraciones de calcio con incrementos leves en los individuos analizados en relación al tipo de cálculos urinarios.

Las concentraciones promedio de fósforo observadas en individuos controles y urolitiásicos (**Tabla 1**) arrojaron diferencias significativas ($t = 7,14$; $p < 0,05$), con valores disminuidos en las concentraciones de fósforo en los individuos con calculosis urinaria. Este ion, evaluado en pacientes urolitiásicos, en relación al tipo de concreción urinaria (**Tabla 2**), arrojó diferencias significativas ($F_s = 4,95$; $p < 0,05$) en las concentraciones de fósforo en estos individuos, con la formación de dos grupos, mostrados por la prueba *a posteriori* DMS, el primero constituido por los valores promedio de la concentración de fósforo en los pacientes con cálculos de ácido úrico y el segundo por las concentraciones de fósforo en los pacientes con cálculos mixtos (oxalato/ácido úrico) y de oxalato.

Los resultados, en torno a los incrementos significativos encontrados en las concentraciones séricas de fósforo en los pacientes urolitiásicos, en relación a los individuos controles y con concreciones de oxalato de calcio y mixtos (oxalato/ácido úrico), pueden explicarse señalando que, probablemente, estos pacientes presenten aumentos en la reabsorción tubular de fósforo y/o un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea, favoreciendo la resorción de calcio y fósforo a nivel óseo, incrementando de, esta forma, sus niveles a nivel sanguíneo (IMRAN ET AL. 2017). Otra posible explicación a estos resultados puede estar relacionada con la ingesta de alimentos con alto contenido de fósforo como el pescado, que experimentan estos pacientes, confirmada por la encuesta realizada

Tabla 1. Valores promedio de la concentración sérica de los parámetros calcio (mmol/L), fósforo (mg/dL), magnesio (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), oxalato (mg/24h), citrato (mmol/24h), testosterona (ng/mL) y estradiol (pg/mL), medidos en individuos controles y urolitiásicos provenientes de la unidad de Nefrología del servicio autónomo hospital universitario "Antonio Patricio de Alcalá" Cumaná, estado Sucre.

Grupos	Ca (*)	P (*)	Mg (ns)	AU (*)	Ox (*)	CIT (*)	TES (ns)	ESTR (ns)
C	1,94 ± 01,17	1,06 ± 1,24	2,00 ± 0,48	4,93 ± 0,41	19,55 ± 4,45	2,14 ± 0,21	2,47 ± 1,82	27,82 ± 14,82
U	2,01 ± 0,15	1,27 ± 0,08	0,78 ± 0,08	7,40 ± 0,43	32,80 ± 3,22	0,37 ± 0,42	2,53 ± 1,95	26,47 ± 14,20

Datos expresados en valores promedio ± desviación estándar. Ca: calcio; P: fósforo; Mg: magnesio; AU: ácido úrico; Ox: oxalato; CIT: citrato; TES: testosterona; ESTR: estradiol; ns: diferencias no significativas ($p > 0,05$); *: diferencias significativas ($p < 0,05$).

a estos individuos nefrolitiásicos, en la que se aprecia que el 36,00% de los pacientes urolitiásicos consumen pescado (**Tabla 3**).

Los niveles séricos de magnesio que se encontraron en los individuos controles y urolitiásicos (**Tabla 1**) analizados en esta investigación muestran diferencias no significativas ($t= 0,91$; $p>0,05$). En cuanto a las concentraciones sanguíneas de este electrolito, cuantificadas en los pacientes con nefrolitiasis, en relación al tipo de cálculo urinario (**Tabla 2**), se observa la ausencia de diferencias significativas ($F_s= 1,54$; $p>0,05$), no obstante, resulta pertinente señalar las disminuciones de este catión en los individuos con concreciones de oxalato de calcio en el tracto urinario.

La ausencia de diferencias significativas al evaluar las concentraciones séricas promedio de magnesio en los individuos urolitiásicos y controles y en los pacientes con urolitiasis en relación al tipo de concreción urinaria, ponen en evidencia la escasa participación que tiene el ion magnesio en el proceso urolítico, en pacientes con calculosis urinaria de ácido úrico y/u oxalato. No obstante, resulta pertinente señalar que los valores promedio de magnesio con tendencia a la disminución que se muestran en estos individuos con nefrolitiasis, denotan que estos pacientes presentan decrementos en los elementos que sirven como inhibidores de los compuestos que facilitan la precipitación cristalina en la orina como el ion oxalato, dado que el magnesio compite con el calcio para unirse al oxalato y formar oxalato de magnesio que resulta ser soluble en las orinas ácidas, limitando así la probabilidad de formación de oxalato de calcio que representa una sal insoluble en orinas ácidas, que precipita y forma concreciones de oxalato de calcio en el tracto urinario de estos pacientes (JOHNSON ET AL. 2018).

El ácido úrico valorado, a nivel sanguíneo, en individuos urolitiásicos y controles (**Tabla 1**), muestra diferencias significativas ($t= 29,12$;

$p<0,05$), con valores promedio aumentados en los pacientes con calculosis urinaria. De igual manera, las concentraciones de ácido úrico, cuantificadas en pacientes nefrolitiásicos en torno al tipo de concreción urinaria a nivel renal (**Tabla 2**), permiten observar diferencias significativas en la cuantificación del ácido úrico ($F_s= 93,86$; $p<0,05$) en relación al tipo de cálculo del sistema urinario, con la estructuración de tres grupos, el primero formado por las concentraciones promedio de ácido úrico en los pacientes con cálculos de oxalato, el segundo integrado por los niveles de ácido úrico en los pacientes con cálculos mixtos (oxalato de calcio/ ácido úrico) y el tercero constituido por las concentraciones promedio de ácido úrico en los pacientes nefrolitiásicos con concreciones úricas.

Las concentraciones incrementadas de ácido úrico, que se muestran en los pacientes urolitiásicos que participaron en este estudio y en esos mismos pacientes con concreciones de ácido úrico, pueden ser explicadas, probablemente, por un incremento en la degradación de las purinas, una disminución en la eliminación de este ácido por el tracto urinario como consecuencia de desequilibrios en los procesos de reabsorción y secreción tubulares de ácido úrico a nivel renal, alteraciones endocrinas o metabólicas tales como diabetes mellitus o acidemia, desequilibrios en la actividad de la enzima xantina oxidasa, decrementos de los inhibidores de la precipitación urinaria y ciertos factores alimenticios como dieta hiperproteica y/o rica en espárragos, espinaca, frijoles, guisantes, lentejas, avena, coliflor y hongos y otros, consumidos por los individuos urolitiásicos estudiados en el presente estudio, por consumo excesivo de carnes rojas (60,00% de los pacientes urolitiásicos de este estudio), levaduras (72,00%) (datos recopilados en una encuesta aplicada a estos pacientes y mostrados en la **Tabla 3**), que incrementan la síntesis y producción del ácido úrico, a nivel sanguíneo, y que traen como consecuencia situaciones de saturación, precipitación, nucleación, agregación y constitución de concreciones úricas en todo el tracto

urinario de estos pacientes (KUROCZYCKA-SANIUTYCZ *ET AL.* 2015; LEE *ET AL.* 2016; NIELSEN *ET AL.* 2017; MOE & XU 2018).

Las concentraciones promedio urinarias de oxalato, cuantificados en individuos con cálculos urinarios y controles (**Tabla 1**), permiten observar diferencias significativas ($t= 29,12$; $p<0,05$) con aumentos en los pacientes nefrolitiásicos. Las concentraciones de este compuesto, analizadas en los pacientes urolitiásicos en torno al tipo de cálculo urinario (**Tabla 2**) no mostraron diferencias significativas al ser evaluadas en relación a esta variable (tipo de concreción: $F_s= 0,54$ ns; $p>0,05$).

Las explicaciones a los incrementos significativos de los niveles urinarios promedio de oxalato que se observan en los pacientes urolitiásicos pueden ser explicados señalando que, posiblemente, estos individuos cursen con alteraciones en las rutas metabólicas de la síntesis de oxalato, lo que ocasionaría incrementos en los niveles sanguíneos y urinarios de este compuesto litogénico en estos pacientes. Además, resulta importante expresar que estos incrementos de oxalato urinario, en los pacientes nefrolitiásicos, pueden deberse, probablemente, al hecho de que estos pacientes consumen mayor cantidad de frutas, vegetales (tomate: 76,00%) y hortalizas (coles: 16,00%, remolacha 16,00%), las cuales tie-

nen un alto contenido de oxalato (información obtenida de los pacientes con nefrolitiasis que participaron en esta investigación, señalados en la **Tabla 3**), que puede ser absorbido en el tracto digestivo, a nivel del colon, por difusión pasiva o por transporte activo, aumentando de esta forma, la absorción de oxalato debido al incremento de la permeabilidad de la mucosa colónica al oxalato, que una vez que se incorpora a la circulación sanguínea y es filtrado por la membrana de filtración glomerular, favorece la saturación urinaria de oxalato, el cual se une al ion calcio, a nivel urinario, para conformar la sal de oxalato de calcio, compuesto insoluble en orinas ácidas, que favorece, de esta manera su precipitación, aglomeración y formación de concreciones en el tracto urinario de estos individuos (LEE & CHO 2016; MOE & XU 2018).

Los valores promedio de citrato encontradas en pacientes urolitiásicos e individuos controles (**Tabla 1**) arrojaron diferencias significativas ($t= 49,94$; $p<0,05$), con disminuciones en los niveles de citrato en los pacientes con concreciones urinarias. Este compuesto, analizado en pacientes urolitiásicos, en torno al tipo de cálculo urinario (**Tabla 2**), muestra diferencias no significativas en las concentraciones de citrato en estos individuos en torno al tipo de cálculo renal.

.Las disminuciones significativas de las concen-

Tabla 2. Valores promedio de la concentración sérica de los parámetros calcio (mmol/L), fósforo (mg/dL), magnesio (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), oxalato (mg/24h), citrato (mmol/24h), testosterona (ng/mL) y estradiol (pg/mL), en relación al tipo de concreción urinaria, medidos en individuos urolitiásicos provenientes de la unidad de Nefrología del servicio autónomo hospital universitario "Antonio Patricio de Alcalá" Cumaná, estado Sucre.

Elementos y compuestos inhibidores y facilitadores de la precipitación urinaria								
Cálculo	Ca (ns)	P (*)	Mg (ns)	AU (*)	Ox (ns)	CIT (ns)	TES (ns)	ESTR (ns)
CAU	1,90 ± 0,16	1,23 ± 0,09 ^a	0,80 ± 0,07	7,94 ± 0,24 ^c	33,40 ± 3,94	0,38 ± 0,17	1,99 ± 1,82	30,14 ± 0,31
COx	1,97 ± 0,18	1,27 ± 0,08 ^b	0,76 ± 0,09	7,00 ± 0,18 ^a	32,71 ± 2,87	0,33 ± 0,12	3,22 ± 1,98	41,34 ± 0,37
COx/AU	1,93 ± 0,17	1,24 ± 0,08 ^b	0,80 ± 0,09	7,42 ± 0,10 ^b	32,29 ± 3,38	0,41 ± 0,11	2,46 ± 1,98	20,67 ± 0,34

Datos expresados en valores promedio ± desviación estándar. Ca: calcio; P: fósforo; Mg: magnesio; AU: ácido úrico; Ox: oxalato; CIT: citrato; TES: testosterona; ESTR: estradiol; CAU: cálculos ácido úrico; COx: cálculos de oxalato de calcio; COx/AU: cálculos mixtos de oxalato de calcio y ácido úrico; a, b, c: grupos arrojados por la prueba a posteriori de la diferencia mínima significativa ns: diferencias no significativas ($p>0,05$); *: diferencias significativas ($p<0,05$)

traciones urinarias de citrato observadas en los pacientes urolitiásicos analizados en este estudio pueden tener su explicación, probablemente, en la presencia de cuadros de acidosis tubular distal completa, acidemia metabólica por pérdida de álcali vía intestinal que pueden originar malabsorción de citrato, hipopotasemia, dietas ricas en proteínas de origen animal, alto consumo de sodio como consecuencia de la bicarbonaturia que resulta de la expansión del líquido extracelular ocasionada por el exceso de sodio, que provoca leve acidemia metabólica, hiperaldosteronismo primario por la hipopotasemia crónica, infección urinaria provocada por la degradación del citrato por enzimas bacterianas, ejercicio físico intenso y ayuno prolongado, que dis-

minuyen la excreción de citrato al incrementar su transporte en el túbulo proximal y por acidemia sistémica que favorecen cuadros de hipocitraturia (LEE & CHO 2016). De igual forma, se debe resaltar que el citrato, uno de los compuestos que inhiben la precipitación oxálica en la orina, compite con el oxalato por su unión con el calcio para formar citrato cálcico, que constituye una sal soluble en orinas ácidas, pero al encontrarse éste disminuido en orina, como se muestra en estos pacientes, aumenta la posibilidad de formación de oxalato de calcio en el tracto urinario de estos pacientes (SHEN & ZHANG 2018).

Los resultados de las concentraciones de citrato cuantificados en los pacientes nefrolitiásicos que participaron en este estudio, en atención al tipo de concreción urinaria, evidencian que estas concentraciones de citrato se encuentran disminuidas en los individuos con nefrolitiasis de oxalato y mixtos (oxalato de calcio/ ácido úrico), respaldado, de esta forma, el hecho de que la calculosis urinaria se encuentre presente en los individuos con hipocitraturia con incrementos en los niveles de oxalato (UNTAN ET AL. 2021). Todos estos signos se encuentran presentes en los pacientes urolitiásicos estudiados en esta investigación.

La valoración sérica de la hormona testosterona en individuos con calculosis urinaria y controles (masculinos en ambos casos) (**Tabla 1**), mostró diferencias no significativas ($t=0,17$; $p>0,05$) al igual que las concentraciones de esta hormona, cuantificadas en pacientes nefrolitiásicos ($F_s=0,61$; $p>0,05$) en torno al tipo de concreción urinaria (**Tabla 2**).

Los aumentos de los niveles de la hormona testosterona, medidos en pacientes urolitiásicos masculinos en comparación con los encontrados en individuos controles masculinos resultan ser muy lógicos, debido a las diferencias significativas de esta hormona en cuanto al género, pero también, estos hallazgos resultan útiles para

Tabla 3. Información referida a medicamentos recibidos, antecedentes patológicos, hábitos alimenticios, ingesta diaria de agua (L/24h) y hábitos tabáquicos, obtenida de los pacientes urolitiásicos que participaron en la presente investigación.

TRATAMIENTOS RECIBIDOS					
Laxantes:			0,00%		
Diuréticos:			10,00%		
Anti-Inflamatorios:			16,00%		
Vitamina C:			10,00%		
Calcio:			16,00%		
Citrato de potasio:			44,00%		
Gluconato de Magnesio:			0,00%		
Celulosa de fosfato de sodio:			0,00%		
Ortofosfato:			0,00%		
Alopurinol:			0,00%		
ANTECEDENTES					
Han sufrido de cálculos anteriormente:			88,00%		
Han sufrido de infecciones renales:			78,00%		
Problemas urinarios:			70,00%		
Familiares que han sufrido de cálculos:			80,00%		
HÁBITOS ALIMENTICIOS					
Carnes	60,00 %	Remolacha	16,00%		
Lácteos	44,00 %	Acelgas	0,00%		
Quesos	64,00 %	Tomates	76,00%		
Coles	16,28 %	Maní, nueces, etc.	6,00%		
Sardinas	36,00 %	Plátanos	92,00%		
Higos secos	0,00 %	Cacao, Chocolate	12,00%		
Germen de trigo	72,00%				
LÍQUIDO QUE INGIERE DIARIAMENTE					
Agua: <1,00 L	38,00 %	1,00 – 1,50 L	56,00 %	> 1,5 Litros	6,00%
Bebidas gaseosas:	6,00 %	Licores:			0,00%
Cerveza:	0,00 %	Café:			46,00%
Infusiones:	6,00%	Jugos:			18,00%
HÁBITOS TABÁQUICOS					
SI	20,00%	NO			80,00%

explicar que, posiblemente, los aumentos de testosterona que arrojaron los pacientes urolitiásicos masculinos favorecen la formación de cálculos urinarios debido a que esta hormona incrementa la actividad de la enzima glicolato oxidasa, la cual actúa facilitando la transformación del compuesto glicolato en oxalato, compuesto que representa un factor de riesgo para la litogénesis en los individuos nefrolitiásicos masculinos (GUPTA *ET AL.* 2016). Lo antes indicado confirma la incidencia 4:1 de la nefrolitiasis en favor de los individuos del sexo masculino.

La cuantificación de los niveles séricos de la hormona estradiol en individuos con urolitiasis del sexo femenino y controles fémias y en pacientes nefrolitiásicos en relación al tipo de concreción urinaria (**Tablas 1, 2**), arrojaron diferencias no significativas ($t= 0,46$ ns; $p>0,05$; $F_s= 0,76$ ns; $p>0,05$) en ambos casos.

El análisis de estradiol, valorada en mujeres con litiasis renal e individuos controles femeninas, permite indicar que las concentraciones de esta hormona en estos dos grupos de individuos no difieren en forma significativa, sin embargo, las concentraciones de estradiol con tendencia a disminuir, encontrados en las mujeres urolitiásicas, en relación a las fémias controles, ponen en evidencia que estas pacientes cursan con disminuciones de sustancias inhibidoras de la litogénesis como el ion citrato, cuya formación y liberación a la circulación sanguínea es facilitada por la hormona estradiol (COLLINS *ET AL.* 2017).

Todo lo anteriormente mencionado permite indicar, basados en los resultados encontrados en estos pacientes urolitiásicos estudiados, que la patología nefrolitiásica tiene su origen en la saturación y en el predominio de elementos y compuestos urolíticos como calcio y ácido úrico y los iones oxalato y fosfato sobre los inhibidores de este proceso como el magnesio y el citrato.

CONCLUSIONES

Los incrementos en las concentraciones séricas de calcio y ácido úrico y urinarias del ion oxalato, aunadas a las disminuciones de las concentraciones del ion citrato urinario, observadas en los pacientes urolitiásicos, permiten indicar que las sustancias facilitadoras de la precipitación urinaria de compuestos cristalinos predominan sobre las sustancias que inhiben la formación de sales litogénicas en el tracto urinario de estos pacientes.

Los aumentos sanguíneos de la hormona testosterona y los decrementos de estradiol, encontrados en los individuos con nefrolitiasis analizados, ponen de manifiesto la posible participación de las hormonas sexuales en la síntesis de compuestos litogénicos (testosterona) y en la inhibición de la formación de los mismos (estradiol).

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la empresa Servolab Overseas Inc. por facilitar la identificación cristalográfica de las concreciones urinarias de los pacientes que participaron en este estudio. De igual forma, se agradece al profesor Rafael Martín Pardo Castillo, docente del departamento de Idiomas Modernos del núcleo de Sucre de la Universidad de Oriente, por su aporte en la traducción del resumen de este trabajo al idioma inglés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BECKMAN C. 2003. Beckman acces immunoassay system. Beckman Instruments, Inc., EE.UU.
- CAO Y., LIU W., HUI L., ZHAO J., YANG X., WANG Y. & NIU H. 2016. Renal tubular injury induced by ischemia promotes the formation of calcium oxalate crystals in

- rats with hyperoxaluria. *Urolithiasis*. 44(5): 389-397.
- COLLINS D., MULKA K., HOENERHOFF M., TAICHMAN R. & VILLANO J. 2017. Clinical assessment of urinary tract damage during sustained-release estrogen supplementation in mice. *Comp. Med.* 67(1): 11-21. PMID: 28222835; PMCID: PMC5310620.
- GAMAGE K., JAMNADASS E., SULAIMAN S., PIETROPAOLO A., ABOUMARZOUK O. & SOMANI B. 2020. The role of fluid intake in the prevention of kidney stone disease: A systematic review over the last two decades. *Turk. J. Urol.* 46(Suppl. 1): S92-S103. doi: 10.5152/tud.2020.20155. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32525478; PMCID: PMC7731957.
- GAMBARO G., CROPPI E., BUSHINSKY D., JAEGER P., CUPISTI A., TICINESI A., MAZZAFERRO S., D'ADESSI A. & FERRARO P. 2017. The Risk of chronic kidney disease associated with urolithiasis and its urological treatments: A review. *J. Urol.* 198(2): 268-273. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.135. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28286070.
- GUPTA K., GILL G. & MAHAJAN R. 2016. Possible role of elevated serum testosterone in pathogenesis of renal stone formation. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 6(4): 241-244.
- HENRY J. 2007. El laboratorio en el diagnóstico clínico. Marbaán Librod. S.L., Madrid, España.
- IMRAN K., ZAFAR M., OZAI R., KHA S. & RIZVI S. 2017. Metabolic risk factors in pediatric stone formers: a report from an emerging economy. *Urolithiasis*. 45(4): 379-386.
- JENKINS R. & SNYDER R. 1996. Introduction to X ray powder diffractometry. Wiley-Interscience Pub., New York, USA, pp. 1-22.
- JOHNSON R., PEREZ-POZO S., LOPEZ LILLO J., GRASES F., SCHOLD J., KUWABARA M., SATO Y., ANDRES HERNANDO A., GARCIA G., JENSEN J., CHRISTOPHER RIVARD C., SANCHEZ-LOZADA L., RONCAL C. & LANASPA M. 2018. Fructose increases risk for kidney stones: Potential role in metabolic syndrome and heat stress. Randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 19(1): 315.
- JIANG K., HU J., LUO G., SONG D., ZHANG P., ZHU J. & SUN F. 2020. miR-155-5p promotes oxalate- and calcium-induced kidney oxidative stress injury by suppressing MGP expression. *Oxid. Med. Cell Longev.* Mar 4:5863617. doi: 10.1155/2020/5863617.
- KHAN A. 2018. Prevalence, pathophysiological mechanisms and factors affecting urolithiasis. *Int. Urol. Nephrol.* 50(5): 799-806.
- KUCZERA M. & KERSZTEJN M. 1993. Behavior of sex hormone and gonadotropin secretion in men with active nephrolithiasis. *Endokrinol. Pol.* 44(4): 539-547.
- KUROCZYCKA-SANIUTYCZ E., POROWSKI T., PROTAS P., PSZCZÓ³KOWSKA M., POROWSKA H., KIREJCZYK J. & WASILEWSKA A. 2015. Does obesity or hyperuricemia influence lithogenic risk profile in children with urolithiasis?. *Pediatr. Nephrol.* 30(5): 797-803.
- LEE S. & CHO H. 2016. Metabolic features and renal outcomes of urolithiasis in children. *Ren. Fail.* 38(6): 927-932.
- LEE J., AHN J., HWANG J., HAN S., LEE J., KIN J., LEE S., NA J., LIM H., KIM J., RHA S., PARK

- C., SEO H., OH D., & KIM E. 2016. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin. Hypert.* 21: 14.
- McCLINTOCK T., VALOVSKA M., KWON N., COLE A., JIANG W., KATHRINS M., BHOJANI N., HALEBLIAN G., KOEHLMOOS T., HAIDER A., BASARIA S. & TRINH Q. 2019. Testosterone replacement therapy is associated with an increased risk of urolithiasis. *World J. Urol.* 37(12): 2737-2746. doi: 10.1007/s00345-019-02726-6. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30903351.
- MOE O. & XU L. 2018. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J. Nephrol.* 31(2): 189-196.
- NIELSEN S., BARTELS E., HENRIKSEN M., WAEHRENS E., GUDBERGSEN H., BLIDDAL H., ASTRUP A., KNOP F., CARMONA L., TAYLOR W., SINGH J., PEREZ-RUIZ F., KRISTENSEN L. & CHRISTENSEN R. 2017. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann. Rheum. Dis.* 76(11): 1870-1882.
- ODVINA C., SAKHAE K., HELLER H., PETERSON R., POINDEXTER J. & PADALINO P. 2007. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol. Res.* 35(3): 123-128.
- OFICINA PANAMERICANA DE LA SALUD. 1990. Bioética. Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud. Vol. 108.
- SHEN J. & ZHANG X. 2018. Potassium citrate is better in reducing salt and increasing urine pH than oral intake of lemonade: A cross-over study. *Ned. Sci. Monit.* 24: 1924-1929.
- SOKAL R. Y ROHLF F. 1979. Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. Ed. H. Blume Ediciones, Madrid, España.
- ÜNTAN Ý., ÜNTAN S., TOSUN H. & DEMIRCI D. 2021. Metabolic risk factors and the role of prophylaxis in pediatric urolithiasis. *J. Pediatr. Urol.* 17(2): 215.e1-215.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.12.003. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33342680.
- YANG D., TISELIUS H., LAN C., CHEN D., CHEN K., OU L., LIU M., XU S., ZENG G., LEI M. & WU W. 2017. Metabolic disturbances in chinese children with urolithiasis: A single center report. *Urolithiasis.* 45(3): 285-290.