

UROLITIASIS, ¿QUÉ SABEMOS?

Dra. Carla Escobar Nieto (M.V.)

La urolitiasis es la formación de cálculos o piedras en las vías urinarias y afecta tanto al hombre como a los animales. La prevalencia varía con la especie, raza, sexo y edad entre otras.

Esta patología se puede desarrollar por:

- 1) presencia de promotores de la mineralización en la orina lo que se asocia a aumentos en las concentraciones de ciertos iones, o por
- 2) ausencia o mal función de los inhibidores de la mineralización en la orina.

A su vez, estas situaciones pueden estar asociadas a factores ambientales como la alimentación o tóxicos, o a factores genéticos.

Dentro de estos factores unos de los más estudiados son los inhibidores de la mineralización del oxalato de calcio, que es el principal componente de los cálculos humanos. Se han descrito numerosas proteínas de carácter ácido como potentes inhibidores de la mineralización del oxalato de calcio y se piensa que alteraciones en su estructura (por ejemplo cambios en los niveles de glicosilación o fosforilación) estarían relacionadas con una baja en su función, lo provocaría la formación de nidos cristalinos susceptibles de crecer.

Otras moléculas a las que también se les ha atribuido un rol como inhibidores de la mineralización del oxalato calcio son los glicosaminoglicanos, especialmente heparán sulfato y condroitín sulfato. Estas moléculas estabilizarían el oxalato de calcio dihidratado (figura 1b), que es la forma termodinámicamente menos estable del oxalato de calcio y que se encuentra en individuos sanos. Dismi-

nuciones en las cantidades de estas moléculas o alteraciones en sus contenidos de sulfato podrían impedir su función, permitiendo la cristalización del oxalato de calcio monohidratado (figura 1a), que es termodinámicamente más estable, se agrega fácilmente y se asocia a la patología.

Por otra parte se encuentran los lípidos, principalmente fosfolípidos de membranas celulares que actuarían como nucleadores de cristales de oxalato de calcio. Se cree que altas concentraciones de oxalato en la orina producirían daño tisular con liberación de restos de membrana celular a la orina o incluso de células completas que podrían producir la nucleación de algunos cristales y la formación de un nido cristalino susceptible de crecer. Además el daño celular originado por el oxalato podría producir la exposición de un fosfolípido exclusivo de la hoja interna de la membrana (fosfatidilserina) o de componentes de la matriz extracelular (colágeno tipo I y IV y fibronectina) que podrían origi-

nar la adhesión de cristales al epitelio urinario, lo que es considerado uno de los pasos críticos en la formación de un cálculo.

Dado que existen diferencias entre individuos normales y formadores de cálculos respecto de la excreción de moléculas moduladoras de la cristalización, muchos consideran que la disminución en la actividad inhibidora de la cristalización en la orina de los formadores de cálculos es la explicación para su condición, de modo que se concentran esfuerzos para determinar la o las moléculas que permitan evitar o prevenir la formación de cálculos. Sin embargo, todas las moléculas que han mostrado ser inhibidoras de la mineralización del oxalato de calcio *in vitro* no funcionan como terapia.

Estudios en modelos animales y cultivos celulares indican que las células renales responden a aumentos en las concentraciones de oxalato u oxalato de calcio, incrementando la producción de varias moléculas

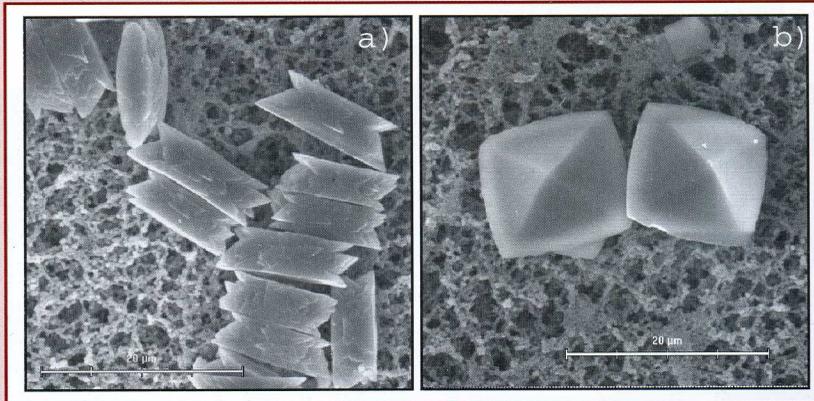


Figura 1.

Cristales de oxalato de calcio obtenidos *in vitro*:

- a) oxalato de calcio monohidratado, forma estable asociada a los cálculos urinarios;
- b) oxalato de calcio dihidratado, forma inestable asociada a un estado saludable

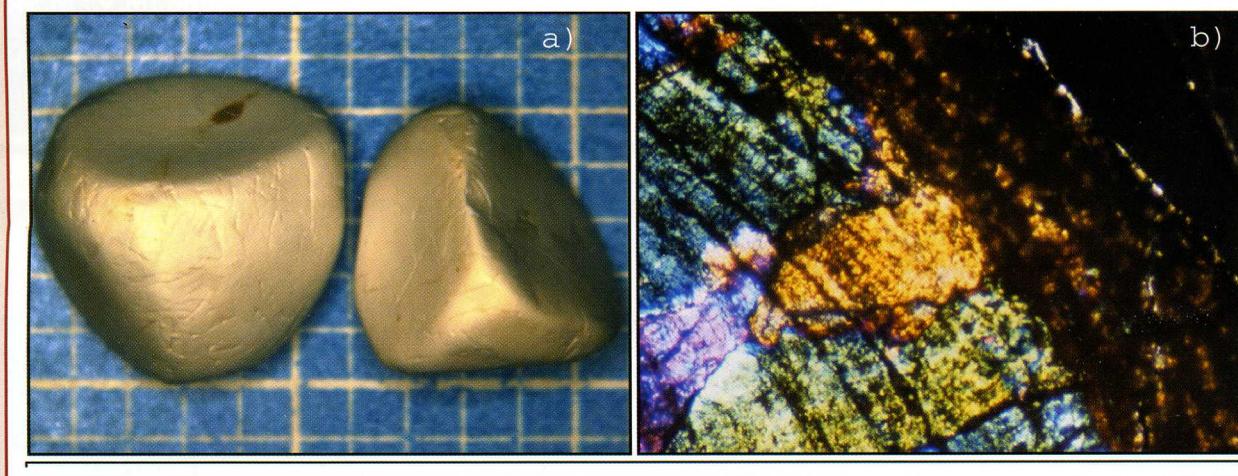


Figura 2

Cálculos caninos de estruvita:

- a) vista externa;
 b) desgaste observado al microscopio con luz polarizada donde se ven los cristales y la estructura laminar de la matriz.

inhibidoras, lo que se contrapone con la evidencia clínica de que los individuos formadores de cálculos excretan menos moléculas inhibidoras que los individuos normales. La mayoría de estas moléculas forman parte de la matriz orgánica de los cálculos y es muy probable que participen en la formación de éstos regulando los procesos de nucleación, agregación y crecimiento cristalino, por lo tanto pareciera que el rol que cada molécula cumple en la pre-venición o formación de cálculos no es tan sencillo, siendo necesario un análisis muy detallado de la información que existe y más estudios que permitan comprender el proceso de formación de un cálculo y diseñar estrategias preventivas eficaces.

Por otra parte, se ha demostrado que el fosfato de calcio (el cristal más común en la orina humana) suele formar parte de cálculos de distinta composición y en el caso de urolitos de oxalato de calcio, frecuentemente se encuentra ubicado al centro. Además, se ha visto que la apatita y la brushita (distintas formas del fosfato de calcio) son capaces de inducir la cristalización del

oxalato de calcio desde una solución metaestable y se ha propuesto que las condiciones que se dan en segmentos anteriores del nefrón (como el asa de Henle) podrían dar origen a una fase sólida de fosfato de calcio, que podría producir la nucleación de oxalato de calcio en segmentos posteriores (tubo colector).

Por lo tanto, es muy probable que el depósito de nidos de fosfato de calcio sea responsable del desarrollo y crecimiento de la mayoría de los cálculos renales en el hombre y por eso, también se requiere investigar el rol de los distintos moduladores de la cristalización que existen en la orina sobre la precipitación del fosfato de calcio.

Adicionalmente en medicina veterinaria es importante realizar estudios similares, pero para las moléculas que participan en la formación de cálculos de otras composiciones como estruvita (figura 2) o uratos, por la mayor prevalencia que tienen este tipo de cálculos en animales de compañía respecto del hombre.

Es posible que para el caso de los

cálculos de estruvita, esta diferencia se deba en parte al hecho que muchas veces la formación de este tipo de urolitos está asociada a una infección bacteriana concomitante, que suele pasar inadvertida por los dueños de mascotas y no recibe tratamiento oportuno, generando las condiciones propicias para la formación y crecimiento del cálculo. En este caso, los cambios del pH urinario junto con la presencia de membranas plasmáticas bacterianas entre otros, son factores adicionales que también debiesen tomarse en cuenta al analizar el proceso patológico.

Dr. Carla Escobar Nieto (M.V.)
 Laboratorio de Biología Celular,
 CIMAT, FONDAP 11980002
 Candidata al Doctorado Cs.
 Silvo Agropecuarias y Veterinarias
 Campus Sur
 Universidad de Chile