

DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA

INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO INTENSO Y  
PROLONGADO SOBRE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS  
BIOQUÍMICOS RELACIONADOS CON LA NEFROLITIASIS

MANUEL ARASA GIL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 30 de maig de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Juan Ribas Serna
- D. Carlos Hernando Domingo
- D. Luis Such Miquel
- D. Antonio Alberola Aguilar
- D<sup>a</sup>. Consolación García Lucerga

Va ser dirigida per:

D. Argimiro Rodríguez Jerez

D. Joaquín Montoliu Nebot

©Copyright: Servei de Publicacions  
Manuel Arasa Gil

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.: 978-84-370-7238-8

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA**  
**DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA**



**Influencia del ejercicio físico intenso y  
prolongado sobre los principales parámetros  
bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.**

Tesis Doctoral presentada por:

**Manuel Arasa Gil**

Para la obtención del grado de  
Doctor.

Dirigida por:

**Dr. D. Joaquín Montoliu Nebot.**

**Prof. Dr. D. Argimiro Rodríguez Jerez.**

Valencia, enero 2008.



**D. Joaquín Montoliu Nebot**, Doctor en Medicina y Cirugía, y Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte, en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

**D. Argimiro Rodríguez Jerez**, Profesor Titular del Departamento de Fisiología, de la Universitat de València.

CERTIFICAN: Que **D. Manuel Arasa Gil**, ha realizado bajo nuestra dirección, en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, y en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València, el trabajo titulado: **“Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis”**, que presenta para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, expiden y firman la presente certificación, en Valencia, a 23 de enero de 2008.

---

Fdo: Dr. D. Joaquín Montoliu Nebot. Fdo: Dr. D. Argimiro Rodríguez Jerez.



## **Agradecimientos.**

Una tesis doctoral no sería realizable si no existieran esas personas que hacen posible que el doctorando pueda ir superando las múltiples “dificultades” y “problemas” que le van surgiendo en diferentes momentos del desarrollo de la misma. Por ello quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las personas e instituciones que cito a continuación:

A mis directores de tesis y amigos, el Dr. D. **Joaquín Montoliu Nebot**, y el Prof. Dr. D. **Argimiro Rodríguez Jerez**, que me animaron desde un primer momento a realizar esta tesis doctoral y nunca han dudado en estar a mi lado cuando les he necesitado. Siempre les estaré agradecido.

Al **Consortio Hospitalario Provincial de Castellón**, personalizado en las figuras de su Director Económico, D. **Miguel Llorens Izquierdo**, y de su Director Gerente, D. **Nicolás Martínez Tornero**, sin cuya implicación y compromiso personal hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

A mi amigo, el Dr. D. **José Antonio de Francia Valero**, todo un ejemplo de humanidad y dedicación a la medicina, por su interés y determinación para que este trabajo pudiera ver la luz.

A las Dras. D<sup>a</sup> **Carmen Moliner Carreres** y D<sup>a</sup> **Josefa Ríos Ripollés**, por su ayuda en la coordinación de los numerosos análisis bioquímicos y hematológicos llevados a cabo en este estudio.

A la Prof. Dra. D<sup>a</sup> **Amelia Simó Vidal**, por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

Al Prof. Dr. D **Félix Grases Freixedas**, por su ayuda en momentos decisivos de la realización de este trabajo.

A D<sup>a</sup> **Patricia Sorribes Carreras**, por su ayuda en la determinación de los gastos energéticos y confección de las dietas.

A D. **José Molés Ballester**, por su inestimable ayuda en la coordinación del trabajo de campo y en la recogida de las muestras, y por su participación activa en el trabajo como “sujeto de estudio”.

A los miembros del grupo **Ciclismo 2000**, que han participado de forma entusiasta y desinteresada en este trabajo como “sujetos de estudio”. Sin ellos, sencillamente, no hubiera habido trabajo.

A los DUE, D **Gerardo García Andrés** y D. **José Vicente Chiva Peris**; y a la auxiliar de clínica, D<sup>a</sup> **Carmen Peris Silvestre**, por su ayuda y colaboración en la toma de muestras y en el transporte de las mismas hasta los laboratorios del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

A la DUE D<sup>a</sup> **Vicenta Alegre Ferrando**, por su colaboración en la coordinación del personal del laboratorio, a la farmacéutica analista D<sup>a</sup> **Trinidad Gómez Seré**, a la DUE D<sup>a</sup> **Rosario Monfort Seguer** y a las técnicas de laboratorio D<sup>a</sup> **Rosario Pitarch Artola** y D<sup>a</sup> **Pilar Serrano Moya**, por su ayuda en la realización de las determinaciones analíticas.

A TODOS, MUCHAS GRACIAS.

*A Teresa, mi mujer, por su cariño,  
comprensión, y ayuda durante tantos  
años.*

*A mis hijos, Jaime y Jorge, para que  
nunca pierdan la curiosidad y la  
confianza en ellos mismos.*

*A mis padres, por todo lo que me han  
dado.*



**ÍNDICE.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## ÍNDICE.

	<b>Pág.</b>
<b>1.- <u>INTRODUCCIÓN.</u></b>	1.
1.- <u>PREÁMBULO.</u>	3.
2.- <u>BREVE REVISIÓN HISTÓRICA.</u>	7.
3.- <u>CONCEPTO DE NEFROLITIASIS.</u>	9.
4.- <u>EPIDEMIOLOGÍA.</u>	10.
4.1.- Factores determinantes o intrínsecos.	13.
4.2.- Factores condicionantes o extrínsecos.	14.
5.- <u>COMPOSICIÓN Y TIPOS DE CÁLCULOS.</u>	20.
5.1.- Porción cristalina.	21.
5.1.1.- Cálculos de oxalato.	21.
5.1.2.- Cálculos de fosfato.	23.
5.1.3.- Cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita).	26.
5.1.4.- Cálculos de ácido úrico.	27.
5.1.5.- Cálculos de urato amónico y otros uratos.	28.
5.1.6.- Cálculos de cistina.	29.
5.1.7.- Otros tipos de cálculos.	29.
5.2.- Porción orgánica: Matriz.	29.
6.- <u>ETIOPATOGENIA.</u>	35.
6.1.- Aspectos físico-químicos de la litogénesis: Fases.	35.
6.1.1.- Solubilidad de las soluciones acuosas complejas.	36.
6.1.2.- Sobresaturación de la orina.	38.
6.1.2.1.- Variaciones en la concentración de la orina.	41.
6.1.2.2.- Alteraciones de la solubilidad secundaria al pH urinario.	43.
6.1.3.- Nucleación.	46.
6.1.3.1.- Precipitación.	46.
6.1.3.2.- Crecimiento-Agregación.	50.
6.1.3.3.- Deshidratación.	52.
6.1.4.- Activadores e inhibidores de la litogénesis.	52.
6.1.4.1.- Constituyente fundamental.	53.
6.1.4.2.- Promotores o activadores de la litogénesis.	53.
6.1.4.3.- Inhibidores de la litogénesis.	59.
6.2.- Aspectos metabólicos de la litogénesis.	79.
6.2.1.- Nefrolitiasis cálcica.	79.

6.2.1.1.- Nefrolitiasis cálcica hipercalcémica.	82.
6.2.1.1.1.- Hipercalcemia con normocalcemia.	82.
6.2.1.1.2.- Hipercalcemia con hipercalcemia.	86.
6.2.1.2.- Nefrolitiasis cálcica normocalcémica.	87.
6.2.1.2.1.- Hiperuricosuria o hiperuricemia.	87.
6.2.1.2.2.- Hiperfosfatemia.	89.
6.2.1.2.3.- Hiperoxaluria.	91.
6.2.1.2.4.- Hipocitraturia.	97.
6.2.1.2.5.- Hipomagnesuria.	98.
6.2.1.3.- Nefrolitiasis cálcica idiopática.	100.
6.2.2.- Nefrolitiasis úrica.	100.
6.2.2.1.- Nefrolitiasis úrica con hiperuricosuria.	102.
6.2.2.2.- Nefrolitiasis úrica idiopática.	104.
6.2.3.- Nefrolitiasis cistínica.	104.
6.2.4.- Otras formas de litiasis.	105.
6.2.4.1.- Síndrome de Lesch-Nyhan	105.
6.2.4.2.- Xantínuria.	106.
6.2.4.3.- Litiasis farmacológica.	106.
6.2.4.4.- Déficit de vitamina A.	107.
6.3.- Aspectos anatómicos de la litogénesis.	107.
6.3.1.- Malformaciones congénitas.	108.
6.3.2.- Otras.	108.
6.4.- Aspectos infecciosos de la litogénesis.	108.
7.- <u>VALORACIÓN DEL RIESGO LITÓGENO.</u>	110.
8.- <u>MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL EJERCICIO.</u>	117.
8.1.- Modificaciones de la hemodinámica renal durante el ejercicio.	119.
8.1.1.- Flujo sanguíneo renal y ejercicio físico.	119.
8.1.2.- Filtración glomerular y ejercicio físico.	121.
8.2.- Características de la orina durante el ejercicio físico.	124.
8.2.1.- Volumen de excreción de agua.	124.
8.2.2.- Densidad y pH urinarios.	128.
8.2.3.- Excreción de electrolitos y otros solutos.	139.
8.2.3.1.- Excreción urinaria de cloro y sodio.	130.
8.2.3.2.- Excreción urinaria de potasio.	131.
8.2.3.3.- Excreción urinaria de calcio.	131.
8.2.3.4.- Excreción urinaria de fosfatos.	134.
8.2.3.5.- Excreción urinaria de magnesio.	135.
8.2.3.6.- Excreción urinaria de oxalato.	136.
8.2.3.7.- Excreción urinaria de ácido úrico.	137.

8.2.3.8.- Excreción urinaria de citrato.	138.
8.2.3.9.- Excreción urinaria de proteínas.	139.
8.2.3.10.- Excreción urinaria de hemoglobina y mioglobina.	144.
8.2.3.11.- Excreción urinaria de creatinina.	146.
8.2.3.12.- Excreción urinaria de enzimas.	147.
8.2.3.13.- Excreción urinaria de glucosa.	147.
8.2.3.14.- Excreción urinaria de cuerpos cetónicos.	147.
8.2.4.- Sedimento urinario.	148.
8.2.4.1.- Hematuria.	148.
8.2.4.2.- Leucocituria.	153.
8.2.4.3.- Cilindruria.	153.
8.2.4.4.- Cristaluria.	155.
<b>II.- <u>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.</u></b>	159.
<b>III.- <u>MATERIAL Y MÉTODOS.</u></b>	165.
1.- <u>SUJETOS.</u>	165.
2.- <u>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.</u>	165.
2.1.- Selección de los sujetos.	165.
2.2.- Protocolo del estudio.	166.
2.2.1.- Historia clínica.	167.
2.2.2.- Valoración funcional.	169.
2.2.3.- Prueba de campo.	173.
2.3.- Metodología analítica.	176.
2.3.1.- Determinación sérica y urinaria de sodio, cloro y potasio.	177.
2.3.2.- Determinación sérica y urinaria de calcio.	177.
2.3.3.- Determinación sérica y urinaria de fosfatos.	178.
2.3.4.- Determinación sérica y urinaria de magnesio.	179.
2.3.5.- Determinación sérica y urinaria de citrato.	180.
2.3.6.- Determinación sérica y urinaria de ácido úrico.	180.
2.3.7.- Determinación urinaria de oxalato.	181.
2.3.8.- Determinación sérica y urinaria de creatinina.	182.
2.3.9.- Determinación sérica de urea.	182.
2.3.10.- Determinación sérica y urinaria de zinc.	183.
2.3.11.- Determinación de la cristaluria.	184.
2.3.12.- Determinación del pH y de la densidad urinaria.	184.
3.- <u>MATERIAL.</u>	186.
3.1.- Material no fungible.	186.
3.1.1.- Material utilizado para la realización de la historia clínica.	186.

3.1.2.- Material utilizado en la prueba de esfuerzo.	186.
3.1.3.- Material utilizado para el cálculo del gasto energético y la elaboración de dietas.	189.
3.1.4.- Material utilizado para la determinación sérica y urinaria de los parámetros de estudio.	189.
3.1.5.- Material informático utilizado para la redacción y edición del presente trabajo.	190.
3.1.6.- Otros.	191.
3.2.- Material fungible.	191.
3.2.1.- Material utilizado para la realización de la historia clínica.	191.
3.2.2.- Material utilizado para la realización de las pruebas de esfuerzo.	191.
3.2.3.- Material utilizado para la toma y recogida de muestras.	192.
3.2.4.- Reactivos utilizados para las determinaciones séricas y urinarias.	193.
4.- <u>TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.</u>	194.
<b>IV.- <u>RESULTADOS.</u></b>	201.
1.- <u>TIPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS.</u>	201.
2.- <u>MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PARÁMETROS SÉRICOS INDUCIDAS POR EL EJERCICIO FÍSICO.</u>	203.
2.1.- Calcio.	205.
2.2.- Fosfatos.	206.
2.3.- Ácido úrico.	207.
2.4.- Citrato.	208.
2.5.- Magnesio.	209.
2.6.- Zinc.	210.
2.7.- Urea.	211.
2.8.- Creatinina.	212.
2.9.- Sodio.	213.
2.10.- Potasio.	214.
2.11.- Cloro.	215.
3.- <u>MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PARÁMETROS URINARIOS INDUCIDAS POR EL EJERCICIO FÍSICO.</u>	217.
3.1.- pH.	220.
3.2.- Densidad.	221.
3.3.- Oxalato.	222.
3.4.- Calcio.	223.

3.5.- Fosfatos.	224.
3.6.- Ácido úrico.	225.
3.7.- Citrato.	226.
3.8.- Magnesio.	227.
3.9.- Zinc.	228.
3.10.- Creatinina.	229.
3.11.- Sodio.	230.
3.12.- Potasio.	231.
3.13.- Cloro.	232.
3.14.- Cristaluria.	233.
<b>4.- <u>MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS ÍNDICES DE RIESGO LITÓGENO (INRILI) INDUCIDOS POR EL EJERCICIO FÍSICO.</u></b>	235.
4.1.- Calcio / citrato.	237.
4.2.- Calcio / magnesio.	238.
4.3.- Oxalato / citrato.	239.
4.4.- Oxalato / magnesio.	240.
4.5.- Calcio / creatinina.	241.
4.6.- Oxalato / creatinina.	242.
<b>V.- <u>DISCUSIÓN.</u></b>	247.
1.- <u>¿ES REALMENTE EL EJERCICIO UN AGENTE LITÓGENO?.</u>	247.
2.- <u>LA NEFROLITIASIS Y EL EJERCICIO FÍSICO EN LA LITERATURA CIENTÍFICA.</u>	250.
3.- <u>DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA.</u>	255.
3.1.- Tipo y recogida de muestras de orina.	255.
3.2.- Control de la ingesta antes, durante y después del ejercicio.	257.
3.3. Tipo de ejercicio realizado.	260.
4.- <u>DISCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES SÉRICAS.</u>	262.
4.1.- Modificaciones séricas del sodio.	262.
4.2.- Modificaciones séricas del potasio.	263.
4.3.- Modificaciones urinarias del cloro.	266.
4.4.- Modificaciones séricas del calcio.	268.
4.5.- Modificaciones séricas del fosfato.	270.
4.6.- Modificaciones séricas del ácido úrico.	271.
4.7.- Modificaciones séricas del citrato.	273.
4.8.- Modificaciones séricas del magnesio.	274.
4.9.- Modificaciones séricas del zinc.	277.
4.10.- Modificaciones séricas de la urea.	280.
4.11.- Modificaciones séricas de la creatinina.	282.
5.- <u>DISCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES URINARIAS.</u>	283.
5.1.- Modificaciones urinarias del pH.	284.
5.2.- Modificaciones urinarias de la densidad.	293.
5.3.- Modificaciones urinarias del sodio, potasio, cloro.	300.

5.4.- Modificaciones urinarias de la creatinina.	310.
5.5.- Modificaciones urinarias del oxalato.	311.
5.6.- Modificaciones urinarias del calcio.	315.
5.7.- Modificaciones urinarias del fosfato.	321.
5.8.- Modificaciones urinarias del ácido úrico.	324.
5.9.- Modificaciones urinarias del citrato.	327.
5.10.- Modificaciones urinarias del magnesio.	330.
5.11.- Modificaciones urinarias del zinc.	335.
2.12.- Modificaciones de la cristaluria.	338.
6.- <u>MODIFICACIONES DEL RIESGO LITÓGENO.</u>	349.
<b>VI.- <u>CONCLUSIONES.</u></b>	365.
<b>VII.- <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</u></b>	369.

## ÍNDICE DE TABLAS.

	<b>Pág.</b>
- <b>Tabla M1:</b> Composición del agua ingerida por los sujetos durante el ejercicio.	175.
- <b>Tabla M2:</b> Rangos de normalidad de los parámetros bioquímicos medidos en sangre y orina.	185.
- <b>Tabla M3:</b> Rangos de normalidad de los INRILI.	195.
- <b>Tabla M4:</b> Cuadro resumen de las muestras, métodos, reactivos y equipos de medición utilizados.	198.
- <b>Tabla R1:</b> Parámetros antropométricos de los sujetos del estudio.	202.
- <b>Tabla R2:</b> Evolución del peso de los sujetos durante el estudio.	202.
- <b>Tabla R3:</b> Distribución de frecuencias de la evolución de las concentraciones séricas de los parámetros de estudio inmediatamente después del ejercicio.	203.
- <b>Tabla R4:</b> Evolución de las concentraciones séricas de los parámetros de estudio en función del tiempo.	204.
- <b>Tabla R5:</b> Tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio físico hasta la desaparición de la diferencias significativas entre las concentraciones séricas pre y postejercicio de los parámetros del estudio.	216.
- <b>Tabla R6:</b> Distribución de frecuencias de la evolución de las concentraciones urinarias de los parámetros de estudio inmediatamente después del ejercicio.	218.
- <b>Tabla R7.</b> Evolución de las concentraciones urinarias de los parámetros de estudio en función del tiempo.	219.

- <b>Tabla R8:</b> Tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio hasta la desaparición de las diferencias significativas entre las concentraciones urinarias pre y postejercicio de los parámetros de estudio.	234.
- <b>Tabla R9:</b> Distribuciones de frecuencias de la evolución de los INRILI inmediatamente.	235.
- <b>Tabla R10:</b> Evolución del valor de los INRILI en función del tiempo.	236.
- <b>Tabla R11:</b> Tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio hasta la desaparición de las diferencias significativas entre los INRILI pre y postejercicio.	243.
- <b>Tabla D1:</b> Evolución del riesgo litógeno según criterios de Esteve (2001).	357.

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
- <b>Gráfico 1:</b> Evolución de las concentraciones séricas del calcio a lo largo del estudio.	205.
- <b>Gráfico 2:</b> Evolución de las concentraciones séricas de fosfatos a lo largo del estudio.	206.
- <b>Gráfico 3:</b> Evolución de las concentraciones séricas de ácido úrico a lo largo del estudio.	207.
- <b>Gráfico 4:</b> Evolución de las concentraciones séricas de citrato a lo largo del estudio.	208.
- <b>Gráfico 5:</b> Evolución de las concentraciones séricas de magnesio a lo largo del estudio.	209.
- <b>Gráfico 6:</b> Evolución de las concentraciones séricas de zinc a lo largo del estudio.	210.
- <b>Gráfico 7:</b> Evolución de las concentraciones séricas de urea a lo largo del estudio.	211.
- <b>Gráfico 8:</b> Evolución de las concentraciones séricas de creatinina a lo largo del estudio.	212.
- <b>Gráfico 9:</b> Evolución de las concentraciones séricas del sodio a lo largo del estudio.	213.
- <b>Gráfico 10:</b> Evolución de las concentraciones séricas del potasio a lo largo del estudio.	214.
- <b>Gráfico 11:</b> Evolución de las concentraciones séricas del cloro a lo largo del estudio.	215.

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

- **Gráfico 12:** Evolución de los valores del pH urinario a lo largo del estudio. 220.
  
- **Gráfico 13:** Evolución de los valores de la densidad urinaria a lo largo del estudio. 221.
  
- **Gráfico 14:** Evolución de las concentraciones urinarias del oxalato a lo largo del estudio. 222.
  
- **Gráfico 15:** Evolución de las concentraciones urinarias del calcio a lo largo del estudio. 223.
  
- **Gráfico 16:** Evolución de las concentraciones urinarias de fosfatos a lo largo del estudio. 224.
  
- **Gráfico 17:** Evolución de las concentraciones urinarias de ácido úrico a lo largo del estudio. 225.
  
- **Gráfico 18:** Evolución de las concentraciones urinarias de citrato a lo largo del estudio. 226.
  
- **Gráfico 19:** Evolución de las concentraciones urinarias de magnesio a lo largo del estudio. 227.
  
- **Gráfico 20:** Evolución de las concentraciones urinarias de zinc a lo largo del estudio. 228.
  
- **Gráfico 21:** Evolución de las concentraciones urinarias de creatinina a lo largo del estudio. 229.
  
- **Gráfico 22:** Evolución de las concentraciones urinarias de sodio a lo largo del estudio. 230.
  
- **Gráfico 23:** Evolución de las concentraciones urinarias de potasio a lo largo del estudio. 231.
  
- **Gráfico 24:** Evolución de las concentraciones urinarias de cloro a lo largo del estudio. 232.
  
- **Gráfico 25:** Evolución de los valores de la cristaluria a lo largo del estudio. 233.

---

- <b>Gráfico 26:</b> Evolución de los valores del índice calcio / citrato a lo largo del estudio.	237.
- <b>Gráfico 27:</b> Evolución de los valores del índice calcio / magnesio a lo largo del estudio.	238.
- <b>Gráfico 28:</b> Evolución de los valores del índice oxalato / citrato a lo largo del estudio.	239.
- <b>Gráfico 29:</b> Evolución de los valores del índice oxalato / magnesio a lo largo del estudio.	240.
- <b>Gráfico 30:</b> Evolución de los valores del índice calcio / creatinina a lo largo del estudio.	241.
- <b>Gráfico 31:</b> Evolución de los valores del índice oxalato / creatinina a lo largo del estudio.	242.

### ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

- <b>AB</b>	=	Zona de saturación metaestable.
- <b>A<sup>+</sup>B</b>	=	Zona de sobresaturación.
- <b>↓ AB</b>	=	Zona estable de baja saturación.
- <b>AINE</b>	=	Antiinflamatorio no esteroideo.
- <b>ADH</b>	=	Hormona antidiurética.
- <b>AMP</b>	=	Adenosinmonofosfato.
- <b>AMPc</b>	=	Adenosinmonofosfato cíclico.
- <b>Ca<sup>++</sup></b>	=	Ion Calcio.
- <b>cc</b>	=	Centímetro cúbico.
- <b>Cl<sup>-</sup></b>	=	Ion cloro.
- <b>cm</b>	=	Centímetro.
- <b>CO<sub>2</sub>.</b>	=	Anhídrido carbónico.
- <b>CO<sub>3</sub><sup>=</sup></b>	=	Ion carbonato.
- <b>CaCO<sub>3</sub></b>	=	Carbonato cálcico.
- <b>H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	=	Ácido carbónico.
- <b>NaHCO<sub>3</sub></b>	=	Bicarbonato sódico.
- <b>D</b>	=	Dalton.
- <b>dl</b>	=	Decilitro.
- <b>ESWL</b>	=	Litotricia extracorpórea.
- <b>FF</b>	=	Fracción de filtración.
- <b>FSG</b>	=	Flujo sanguíneo renal.
- <b>GnRH</b>	=	Hormona liberadora de gonadotropinas.
- <b>gr</b>	=	Gramo.
- <b>H<sup>+</sup></b>	=	Ion hidrógeno o hidrogenión.
- <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	=	Ion bicarbonato.
- <b>ID</b>	=	Índice discriminatorio.
- <b>INRILI</b>	=	Índice de riesgo litógeno.
- <b>K<sup>+</sup></b>	=	Ion potasio.
- <b>Kg</b>	=	Kilógramo.
- <b>Km</b>	=	Kilómetro.
- <b>Km/h</b>	=	Kilómetro/hora.
- <b>Kpf</b>	=	Producto de formación.
- <b>Kps</b>	=	Producto de solubilidad.
- <b>l</b>	=	Litro.
- <b>m</b>	=	Metro.
- <b>MD</b>	=	Media aritmética.
- <b>mEq</b>	=	Miliequivalente.
- <b>mEq/l</b>	=	Miliequivalente / litro.

---

- mg	=	Miligramo.
- mg/dl	=	Miligramo / decilitro.
- Mg <sup>++</sup>	=	Ion magnesio.
- min	=	Minuto.
- ml	=	Mililitro.
- mm	=	Milímetro.
- mmol	=	Milimol.
- mseg	=	Milisegundo.
- mμ	=	Milimicra.
- Na <sup>+</sup>	=	Ion sodio.
- NH <sub>3</sub>	=	Amoníaco.
- NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	=	Ion amonio.
- nm	=	Nanómetro.
- OH <sup>-</sup>	=	Ion hidroxilo.
- PaCO <sub>2</sub>	=	Presión parcial arterial de oxígeno.
- PCNL	=	Nefrolitotomía percutánea.
- PCO <sub>2</sub>	=	Presión parcial de anhídrido carbónico.
- Pg	=	Prostaglandina.
- Ph	=	Expresión del grado de acidez de un medio.
- PHG	=	Presión hidrostática glomerular.
- pK'	=	Constante de disociación.
- PM	=	Peso molecular.
- PO <sub>2</sub>	=	Presión parcial de oxígeno.
- PO <sub>4</sub> <sup>-3</sup>	=	Ion fosfato.
- PTH	=	Paratohormona.
- RNA	=	Ácido ribonucleico.
- UNAM	=	Ácido ribonucleico mensajero.
- SD	=	Desviación estándar.
- TCD	=	Tubo contorneado distal.
- TCP	=	Tubo contorneado proximal.
- TFG	=	Tasa de filtración glomerular.
- URS	=	Ureteroscopia.
- UV	=	Ultravioleta.
- VCM	=	Volumen corpuscular medio.
- VO <sub>2</sub>	=	Consumo de oxígeno.
- u/μl	=	Unidades / microlitro.
- Zn <sup>++</sup>	=	Ion Cinc.
- μ <sup>3</sup>	=	Micra cúbica.
- μgr	=	Microgramo.
- μl	=	Microlitro.
- μseg	=	Microsegundo.
- >	=	Mayor que.
- ≥	=	Mayor o igual que.
- <	=	Menor que.
- ≤	=	Menor o igual que.

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## **I.- INTRODUCCIÓN.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## INTRODUCCIÓN.

### 1.- PREÁMBULO.

En el año 2001, Esteve leyó su tesis doctoral “Influencia del ejercicio físico sobre los principales factores de riesgo de la nefrolitiasis”. De las conclusiones de su trabajo puede deducirse que el ejercicio físico lejos de actuar como un factor favorecedor de la litogénesis renal actúa como un factor inhibidor de la misma, y que dicha acción es más pronunciada en personas con antecedentes de nefrolitiasis que en personas sin este tipo de antecedentes clínicos. Sin embargo, el propio trabajo concluye diciendo: “Antes de poder aconsejar la práctica regular de ejercicio físico como forma efectiva de disminuir el riesgo litógeno, es necesario conocer el comportamiento de los parámetros analizados en nuestro estudio horas e incluso días después de finalizado el mismo. El conocimiento de dicho comportamiento nos ayudará a tomar la decisión más adecuada en relación a las características del ejercicio físico a realizar por nuestros pacientes, y a conocer la composición del tipo de bebida más idónea para su rehidratación, tanto durante como después de la realización del ejercicio físico”.

Creemos que los resultados obtenidos en el trabajo de Esteve (2001) han marcado un punto de inflexión sobre la idea que hasta ese momento se tenía

sobre la influencia del ejercicio físico sobre la etiopatogenia de la nefrolitiasis, ya que el ejercicio físico ha sido considerado clásicamente como un factor de riesgo de la misma (Milvy, Colt, Thornton, 1981; Irving y cols, 1986b; Sakhaee y cols, 1987, Rodgers y cols, 1998; Rodgers, Greyling, Noakes 1991; Rodgers y cols, 1992; Sriboonlue y cols, 1996; Bihl, Meyers, 2001); si bien, con anterioridad al trabajo de Esteve (2001) ya habían habido otros autores que habían defendido que el ejercicio físico de resistencia es un eficaz agente en la prevención de la formación de cálculos urinarios (Giebel, 1987), e incluso la práctica del ejercicio físico como coadyuvante en el tratamiento de la nefrolitiasis (Miasnikova, 1966; Shologon, Polesia, Skorobogatov, 1978; Shologon, 1984); Watanabe, Yuri, 1989; Osipov, Gnilorybov, 1991; Ilmuradov, Siluianova, 1995), aunque basándose en el efecto mecánico que el movimiento corporal tendría sobre la expulsión de los cálculos ya formados y no sobre el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre la formación de cálculos.

En efecto, inicialmente parece lógico que el ejercicio físico actúe como un factor favorecedor de la formación de cálculos urinarios, especialmente si es de alta intensidad y larga duración y se realiza en ambientes calurosos y con alta humedad ambiental, ya que su práctica en estas condiciones suele asociar un mayor grado de deshidratación, y, en consecuencia, la disminución del volumen de excreción de una orina más concentrada (Embon, Rose, Rosebum, 1999). A estos factores hay que añadir la alta frecuencia con la que los deportistas ingieren dietas ricas en carbohidratos refinados, proteínas y vitamina C, factores favorecedores todos ellos de la formación de cálculos de oxalato cálcico (Peacock, Nordin, 1969; Andersen, 1973; Chu, Margen, Costa, 1975; Brodribb, Humphreys, 1976; Thom y cols, 1978; McMichael, 1978; Hatch y cols, 1980; Finch, Kasidas, Rose, 1981; Power y cols, 1984, Lancina, 2002). Sin embargo, y a tenor de los resultados de Esteve (2001), durante el ejercicio físico no parece que el riñón se resigne fácilmente a este destino, y pone en marcha los mecanismos necesarios a nivel de la filtración glomerular, de la absorción y de la secreción tubulares para que las concentraciones y relaciones entre los factores químicos promotores e

inhibidores de la formación de los cálculos urinarios se modifiquen de tal forma que contrarresten el aumento de densidad, osmolalidad y acidez de la orina formada durante el ejercicio físico.

Debemos recordar, sin embargo, que lo verdaderamente relevante en la patogenia de la nefrolitiasis es el estado de sobresaturación de la orina, la cual, además de estar influida por gran cantidad de factores es variable en diferentes momentos del día (Mills, 1971; García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b). Es por esto que la recomendación con la que Esteve (2001) concluye su tesis doctoral adquiere pleno sentido.

Por otra parte, y al igual como le ocurrió en su día a Esteve (2001), nos ha llamado poderosamente la atención la escasez de trabajos y publicaciones realizadas en relación con este tema, a pesar de la alta incidencia y prevalencia de esta enfermedad, y de la práctica cada vez mayor de ejercicio físico por la población en general, por lo que mucho nos tememos que el presente trabajo constituirá literalmente la continuación de una parte de la línea de investigación abierta en su día por nuestro equipo con la tesis doctoral de Esteve (2001).

En efecto, la revisión bibliográfica llevada a cabo para la realización de este trabajo nos ha permitido comprobar que la inmensa mayoría de trabajos publicados en los últimos años en relación con la nefrolitiasis están relacionados fundamentalmente con aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos de la misma, lo cual nos ha servido para actualizar la Introducción de la tesis doctoral de Esteve (2001), de cuya estructura se ha servido este trabajo.

No obstante lo anterior, la tesis doctoral de Esteve (2001) constituye un estudio casos-control realizado sobre dos grupos de deportistas, uno con antecedentes de diferentes tipos de nefrolitiasis y otro sin antecedentes de la misma, planteado con el principal objetivo de investigar el papel inmediato del ejercicio físico de larga duración como factor de riesgo de la nefrolitiasis sobre ambos grupos de población; en cambio, el presente trabajo constituye un estudio de cohortes, planteado con el fin de evaluar dicho papel no sólo de forma

inmediata sino hasta 96 horas después de finalizado el mismo; y sólo sobre un grupo de sujetos entrenados y sin antecedentes de nefrolitiasis.

Asimismo, y debido precisamente a la escasez de trabajos publicados al respecto, la comparación de los resultados de las dos primeras muestras de sangre y orina de nuestro estudio deberá efectuarse necesariamente y casi exclusivamente con los resultados obtenidos por Esteve (2001) en su grupo control; en tanto, que la comparación de los resultados del resto de muestras difícilmente van a poder ser comparados con los resultados obtenidos por cualquier otro estudio. En cualquier caso, confiamos en que los resultados de nuestro estudio puedan servir en un futuro como punto de referencia para otros estudios.

Las mismas razones que llevaron a la realización de la tesis doctoral de Esteve (2001), nos empujan a seguir en esta línea de investigación. Y así, coincidimos con lo expresado en su día por Esteve (2001), en el sentido de que la práctica médica no puede limitarse a extraer periódicamente los cálculos que se vayan formando y a decir a los pacientes que “beban más líquidos” sin profundizar en ningún otro tipo de tratamiento profiláctico, a pesar de que los avances tecnológicos que se han ido incorporando desde 1980 al tratamiento no quirúrgico de la litiasis renal [litotricia extracorpórea (ESWL), nefrolitotomía percutánea (PCNL) ureteroscopia (URS)], unido al hecho de que los efectos secundarios derivados del empleo de estas técnicas suelen ser mínimos (Alcocer y cols, 1992; Jenkins, 1992; Pearle, Clayman, 1996), hayan supuesto un cambio radical en el abordaje terapéutico de esta patología y convertido en una rareza la cirugía abierta de la nefrolitiasis, consiguiendo una mayor eficacia con una significativa menor morbilidad, una mejor tolerancia, y una reducción considerable de la convalecencia de estos pacientes. Como siempre ocurre cuando se generaliza una técnica concreta, sus costes quedan reducidos de tal manera, que hoy se da por supuesto que resulta más económico tratar a los pacientes litíásicos con estas nuevas técnicas, que invertir en la investigación de las causas de su nefrolitiasis para luego aplicarles un tratamiento profiláctico destinado a

evitar que se formen nuevos cálculos. En su día, Parks y Coe (1996), Robertson (1998a), Lancina (1999) y Esteve (2001), no estuvieron de acuerdo con este supuesto. Obviamente, nosotros tampoco. Como dicen Parks y Coe (1996), y Robertson (1998a), esto constituye a largo plazo un método costoso para tratar el problema.

Convenimos con Gardner (1991) en que un gramo de prevención es mucho mejor que un kilogramo de tratamiento. En este sentido, qué duda cabe de que la ingesta de líquidos tiene una enorme importancia en la profilaxis y tratamiento de la nefrolitiasis (Kleiner, 1999); sin embargo, seguimos estando convencidos de que esto no es suficiente, y que un estudio más profundo de la naturaleza, de los factores epidemiológicos y etiopatogénicos de esta patología (Gómiz, Alférez, 1988; Coe, Favus, 1989; Pinto, 1993a; Pinto, 1993b; Pinto, 1993c; Bergadá Ara, 2000, Lancina, 2002), y de su comportamiento en diferentes circunstancias, tanto en reposo (Ganong, 1990; Guyton, Hall, 2000; Darnell, Poch, 2000) como durante (Barbany, 1990; García, Rojo, 1992; Pérez, 1998, López, Fernández 1998), como después del ejercicio físico, nos conducirá finalmente al desarrollo de una profilaxis más eficaz, lo cual resultará, sin duda, más cómodo y beneficioso para la salud del paciente y menos gravoso para la sociedad que cualquier otro tratamiento médico o quirúrgico.

En relación con este punto, y con el convencimiento de que “debemos tratar pacientes y no cálculos” (Pinto, 1993a), el presente trabajo quizás pueda contribuir a aumentar nuestro conocimiento sobre la composición más idónea de las bebidas de rehidratación, tanto durante como después de la realización de un ejercicio físico.

## **2.- BREVE REVISIÓN HISTÓRICA.**

La litiasis renal es una de las patologías más antiguas conocidas en el hombre y una de las entidades más frecuentes en urología (Giebel, 1987). Posiblemente sean las formaciones de aspecto litógeno encontradas en la pelvis

ósea de momias egipcias las primeras referencias conocidas de esta enfermedad (Riches, 1968; Heptinstall, 1974).

Los primeros estudios realizados sobre cálculos urinarios datan de antes de 1800. Así, a finales del siglo XVIII, Scheelee y Bergman fueron los primeros en determinar la naturaleza de un cálculo urinario al identificar al ácido úrico en su composición. Sin embargo, hizo falta que transcurriera casi un siglo para que se realizaran nuevos avances en la caracterización química de esta patología; y así, en 1860, JF Heller realizó una primera clasificación de los cálculos urinarios, basada en el color, la dureza y las reacciones químicas realizadas directamente sobre el material seco a estudio (Pieras, 2004).

A partir de estos primeros conocimientos, y, con el fin de identificar los principales aniones y cationes presentes en la composición de los cálculos urinarios, se fue generalizando el análisis químico de los cálculos urinarios.

Así, en la segunda mitad del siglo XX, y ya con el desarrollo de nuevas tecnologías y métodos analíticos, se demostró que la estructura interna del cálculo es fundamental para poder determinar el mecanismo de formación de los distintos tipos de cálculos. En este sentido, la difracción de rayos X y la microscopía electrónica han sido determinantes para conocer la micromorfología de los cálculos renales (Pieras, 2004).

Posteriormente, en 1993, Daudon y cols, publicaron una primera clasificación de los cálculos renales en donde se relacionaba la etiopatogenia de los mismos con la excreción de diversos parámetros bioquímicos urinarios.

Asimismo, Grases y cols (1993), mostraron las alteraciones bioquímicas de orina más frecuentemente asociadas a los distintos tipos de litiasis. En este sentido, la evaluación metabólico-mineral de los pacientes litiásicos permite conocer los factores implicados en la formación de los cálculos en más del 70-90% de los casos. Por ello, esa evaluación es imprescindible si se pretende adoptar un programa profiláctico específico y adecuado al perfil litógeno de cada paciente (Preminger, 1989; Smith, 1990; Lancina, 1999).

En consecuencia, y a pesar de todos los avances realizados, en relación con el trabajo de Daudon y cols (1993), y Grases y cols (1993), aún quedan muchos aspectos que necesitan ser clarificados. Uno de ellos es la influencia que el ejercicio físico intenso y prolongado induce a corto y largo plazo sobre las concentraciones urinarias de algunos de los principales parámetros bioquímicos urinarios relacionados con la nefrolitiasis. Por otra parte, principal razón de ser del presente trabajo.

### **3.- CONCEPTO DE NEFROLITIASIS.**

Se conoce con el nombre de nefrolitiasis, urolitiasis o litiasis renal a la formación y depósito de cálculos en las vías urinarias como consecuencia de la formación de una orina de composición anómala.

Las causas de la composición anómala de la orina en principio pueden atribuirse a: 1) desequilibrios alimentarios y/o líquidos; 2) existencia de alteraciones metabólicas y/o enfermedades sistémicas; 3) existencia de alteraciones urológicas de índole anatómica y/o funcional; e 4) idiopáticas (Daudon, Jungers, 1991).

La nefrolitiasis puede ser considerada como una enfermedad crónica e intercurrente, que evoluciona por fases de actividad clínica de frecuencia variable, provocando malestar en el paciente, disminuyendo su calidad de vida y, a la vez, elevando el coste sanitario en aquellos países con modelos de sanidad públicos.

Básicamente, el cálculo no es más que la expresión final de un trastorno subyacente que implica sobresaturación urinaria de sustancias cristalizables, déficits de inhibidores de la cristalización, cambios en el pH y/o en la concentración de la orina, infecciones urinarias por gérmenes ureolíticos, presencia de nucleantes heterogéneos, zonas con flujo urinario reducido o alteraciones en el urotelio. El desconocimiento, y por tanto, la no resolución de estos factores litogénicos nos conducirán, en muchos casos, a una indeseable recidiva (Lancina, 2002).

El estudio de la etiopatogenia de la nefrolitiasis y el examen de los cálculos ha llevado con el tiempo a considerar a la litiasis renal no como una enfermedad, sino como un grupo heterogéneo de enfermedades, no siempre bien conocidas.

#### **4.- EPIDEMIOLOGÍA.**

En la epidemiología y etiopatogenia de la nefrolitiasis no sólo están involucrados factores de índole personal (herencia, raza, edad, sexo, etc) sino también factores de tipo externo y medio-ambiental (geografía, clima, hábitos dietéticos, factores socioeconómicos, etc). Si bien sobre los primeros resulta extremadamente difícil y complicado actuar externamente, no ocurre lo mismo sobre los segundos. Es por ello que un mayor y mejor conocimiento de los mismos contribuirá a una mejor prevención de la enfermedad.

La nefrolitiasis es una patología frecuente, hasta el punto de que la padece el 15 % de la población (Wahl, Hess, 2000). Más recientemente, Bihl y Meyers (2001), comunican que hasta el 15 % de todos los varones blancos y un 6 % de las mujeres de los países industrializados desarrollarán un cálculo, de los cuales aproximadamente la mitad sufrirá recurrencias.

En cualquier caso, la incidencia de nefrolitiasis en la población es muy variable entre los diferentes autores, dependiendo del grado de selección de la población litiásica, de las facilidades para acudir a una consulta urológica, y del nivel o desarrollo socio-económico de la población (Pinto, 1993c). En este sentido, parece ser que en el transcurso del siglo pasado la incidencia de la litiasis renal aumentó de forma gradual en todo el mundo coincidiendo con los periodos de expansión económica y, por el contrario, disminuyó en los periodos de recesión (Robertson, 1998a).

En Europa Occidental su incidencia se estima entre el 0,1 y 0,4 % de la población (Walh, Hess, 2000), con una prevalencia del 5 %, y una tendencia a la recidiva del 40 % a los tres años (William, 1963), 50 % a los 5 años (Bergadá,

Ara, 2000), del 53% a los 8-10 años (Ljunghall, Danielson, 1984; Walh, Hess, 2000), del 75 % a los 20 años (Walh, Hess, 2000), y de hasta el 98 % a los 25 años del primer episodio (William, 1963; Bergadá, Ara, 2000).

En España, el estudio de Pedrajas y cols (1984), indicó una incidencia del 2,45 %; sin embargo, dos años más tarde el estudio realizado por la Asociación Española de Urología (1986), mostró una prevalencia del 4,16 %, una incidencia del 0,27 %, un predominio en el sexo masculino con respecto al femenino en una proporción de 4,5 / 3,8, y una tasa de recidivas a los cinco años del 50 %.

En relación con los recursos sanitarios que requiere el tratamiento de la nefrolitiasis, éstos no son nada desdeñables. Así, la prevalencia de pacientes ingresados en los servicios de Urología a causa de la nefrolitiasis es de 24 por cada 100.000 habitantes. Así mismo, la nefrolitiasis es la causante del ingreso en los servicios de Urología del 40 % de los pacientes procedentes de los servicios de Urgencias, y del 6,6 % del total de pacientes hospitalizados (Lancina, 2002).

Las recidivas pueden disminuir por debajo del 25% con programas de profilaxis médica (Smith, 1991; Preminger, 1992; Coe, Parks, Asplin, 1992). Igualmente, dejada a su evolución espontánea tiende a hacerse menos recidivante e incluso a desaparecer (Prats, 1984; Pinto, 1993c). Ahora bien, llama poderosamente la atención el hecho de que con las nuevas técnicas de tratamiento, el índice de recurrencia a los tres años es mayor incluso que el que existía con las antiguas técnicas de cirugía abierta y otras técnicas endoscópicas (Pearle, Clayman, 1996).

La litiasis se halla asociada con ondas o periodos generales de mayor o menor frecuencia (William, 1963), en relación con los hábitos alimenticios y con las fases de mayor o menor crecimiento económico, respectivamente (Pinto, 1993c). Así, es más frecuente en los países ricos e industrializados que en aquellos cuya economía es más débil y dependiente de la agricultura (Robertson, 1998a).

En relación con el sexo, clásicamente se viene admitiendo que la nefrolitiasis es una enfermedad del sexo masculino, y que la afectación de los varones es de 2 a 5 veces mayor que la de las mujeres (Mayayo, 1993; Pinto, 1993c), aunque dependiendo del tipo de cálculo, la nefrolitiasis cálcica y úrica es más frecuente en varones, mientras que las de estruvita, las relacionadas con defectos metabólicos como la cistinuria o el hiperparatiroidismo y las de origen infeccioso, predominan en mujeres (Coe, Favus, 1989; Muñoz, 2004).

En cuanto a la edad de presentación, lo hace fundamentalmente durante la tercera década de la vida. En las mujeres existe un segundo pico de incidencia alrededor de la quinta década de vida (Pedrajas y cols, 1984; Conte y cols, 1991), como consecuencia de la hipercalciuria inducida por el aumento de la reabsorción ósea relacionada con la menopausia (Bergadá, Ara, 2000). Asimismo, la nefrolitiasis es muy rara en la infancia, salvo que exista alguna patología malformativa de base que induzca un enlentecimiento o éstasis del flujo urinario (Kissane, Smith, 1967; Bennett, Colodny, 1973).

En relación con la anatomía de la nefrolitiasis, la incidencia de la litiasis vesical disminuye a medida que aumenta el nivel de vida, siendo muy frecuente en la India y países del sudeste asiático y extremadamente rara en los países de Europa occidental (Andersen, 1973).

Por otra parte, no existen diferencias en cuanto a su aparición en uno u otro riñón. La aparición bilateral de la nefrolitiasis está asociada con la frecuencia e intensidad de las recidivas (Pinto, 1993c).

En relación con el ejercicio físico, según Milvy, Colt y Thornton (1981), la nefrolitiasis es 5 veces más frecuente en corredores menores de 45 años, y 3 veces más frecuente en corredores de 45-64 años, respecto a una población control sedentaria. Asimismo, los deportistas con nefrolitiasis tienen una frecuencia 5 veces mayor de sufrir otras alteraciones urinarias que el resto de sujetos. Los resultados de Esteve (2001), sin embargo, de entrada no inducen a pensar en estas afirmaciones.

En la etiopatogenia de la nefrolitiasis intervienen factores epidemiológicos, a los que divide en intrínsecos o determinantes y extrínsecos o condicionantes (Andersen, 1973).

#### 4.1.- FACTORES DETERMINANTES O INTRÍNSECOS.

Los factores determinantes o intrínsecos son: 1) la herencia; y 2) la raza.

##### *1.- Herencia.*

Alrededor del 30 % de pacientes con litiasis, especialmente cálcica (Coe, Favus, 1989), tiene algún familiar de primer orden afecto de la misma patología (Conte y cols, 1991; Pinto 1993c; Bergadá, Ara, 2000), lo cual sugiere una fuerte tendencia familiar.

Del mismo modo, existe una carga hereditaria autosómica dominante en ciertos casos de nefrolitiasis secundaria a hipercalciuria absorptiva (Pak y cols, 1981a), y ligada a varios genes en casos de cistinuria (Guillén, 2000), oxaluria maligna, y acidosis tubular renal (Drach, 1992; Pinto, 1993c).

##### *2.- Raza.*

En este mismo orden de cosas, la nefrolitiasis parece ser más frecuente también en determinadas razas y etnias (Drach 1992). Así, los blancos, orientales, sirios e hindúes parecen tener mayor predisposición a la enfermedad que las personas de raza negra (Rodgers y cols, 1992; Mayayo, 1993). La incidencia de nefrolitiasis en negros sudafricanos es extremadamente rara en relación con la existente para la población blanca (Modlin, 1980; Gray y cols, 1982). Este hecho parece estar relacionado con el mayor contenido en ácido fítico de la dieta de la

población negra, debido a la mayor ingesta de cereales no refinados (Modlin, 1980).

#### 4.2.- FACTORES CONDICIONANTES O EXTRÍNSECOS.

Entre los factores epidemiológicos extrínsecos o condicionantes de la nefrolitiasis se encuentran: 1) el enclave geográfico; 2) la profesión; 3) la dieta; 4) el contenido mineral del agua de bebida; 5) el nivel y hábito de vida; y 6) los ritmos circadianos y estacionales. En realidad, la mayoría de estos factores se encuentran entrelazados unos con otros y son interdependientes (Pinto, 1993c).

##### *1.- Enclave geográfico.*

Los climas y estaciones cálidas afectan al volumen y composición de la orina, induciendo la síntesis de orinas litógenas. Así, en los climas cálidos una mayor sudoración asociada a una menor diuresis condicionan una orina más concentrada y la aparición de la nefrolitiasis. Este hecho puede darse incluso dentro de un mismo país. Así, en EEUU se ha observado que la prevalencia de la nefrolitiasis es más alta en las zonas más cálidas en relación con las más frías (Soucie y cols, 1996).

A lo anterior hay que añadir el aumento de síntesis de vitamina D como consecuencia de un aumento de exposición al sol, lo cual se traduce en un aumento de la absorción intestinal de calcio y en una inhibición parcial de la PTH, la cual se traduce, a su vez, en una disminución de la reabsorción renal de calcio, con el consiguiente aumento de la calciuria (Frank y cols, 1959; Better y cols, 1978; Romero, Amat, 1992; Pinto, 1993c).

## *2.- Profesión.*

Los trabajos sedentarios, por ausencia de actividad física (Zechner y cols, 1981), y/o los que se realizan a altas temperaturas ambientales y se acompañan de altos niveles de sudoración, bajas ingestas hídricas, y bajos niveles diuresis, favorecen la litogénesis (Better y cols, 1978; Drach, 1992).

Así, los socorristas de las playas de Israel tienen una incidencia de nefrolitiasis veinte veces superior a la del población general (Better y cols, 1978).

Los trabajadores de altos hornos de Escocia tienen una alta incidencia de nefrolitiasis, aunque para Ferrie y Scott (1984), no queda claro si ello es debido a la deshidratación secundaria al calor o a la exposición a los metales.

Asimismo, los obreros que trabajan con sustancias químicas que pueden dañar los riñones (ej.: berilio o cadmio) sufren litiasis cálcica hasta en un 20% de los casos (Scott, y cols, 1982; Jungers, Daudon, 1991).

Por otra parte, los trabajadores que inhalan polvos de calcio sufren litiasis fosfatocálcica a los 10 años en un 50% de los casos, siendo también más frecuente en trabajadores que utilizan disolventes (Kaneko y cols, 1992).

## *3.- Tipo de alimentación.*

En cuanto al tipo de alimentación, una ingesta insuficiente de líquidos (Embon, Rose, Rosenbaum, 1990; Kleiner, 1999), asociada o no a una ingesta calórica elevada (Zechner y cols, 1981), rica en proteínas animales, grasas, azúcares refinados, ácido ascórbico, y sal común; y pobre en fibra dietética, se ha asociado clásicamente a la litiasis oxalocálcica, al aumentar la excreción urinaria de calcio y oxalato (Peacock, Nordin, 1969; Andersen, 1973; Chu, Margen, Costa, 1975; Brodribb, Humphreys, 1976; Thom y cols, 1978; McMichael, 1978; Hatch y cols, 1980; Finch, Kasidas Rose, 1981; Fellström y cols, 1984; Trinchero y cols, 1991; Pinto, 1993c; Sakhaee y cols, 1993).

En los países occidentales, la nefrolitiasis es más frecuente que en los países en vías de desarrollo, lo cual se ha explicado por el mayor acceso de la población a las proteínas animales (Riovo, 1998). En efecto, las dietas hiperproteicas llevan consigo una mayor ingestión de metionina y purinas. Los aniones sulfato residuales del catabolismo de la metionina tienden a acidificar la orina y a combinarse con el calcio. El descenso del pH urinario incrementa la excreción de calcio (Pinto, 1993c). El sulfato cálcico, por su parte, impide la reabsorción tubular del calcio, lo cual contribuye a aumentar aún más la calciuria (Fellström y cols, 1984; Puche y cols, 1993).

Los azúcares refinados, por su parte, favorecen la absorción intestinal de calcio (González-Calvin y cols, 1981). Así, la ingesta de carbohidratos de alto índice glucémico induce la existencia de elevados picos de insulina que actúan favoreciendo la absorción intestinal de calcio.

Este aumento de la absorción intestinal depende, por tanto, de los niveles de insulina y no de la acción de la PTH ni del 1-25-dihidroxicolecalciferol o vitamina D (Pinto, 1993c).

En cuanto a la sal, el sodio es un competidor del transporte de calcio a nivel del TCP (Pinto, 1993c). Por tanto, una mayor ingestión de sodio acarrea un mayor riesgo de hipercalciuria, aunque el efecto directo del sodio sobre la calciuria es más acentuado en pacientes con nefrolitiasis e hipercalciuria que en personas sin estas alteraciones (Goldfarb, 1988).

El consumo insuficiente de fibras incrementa el calcio en la orina (Robertson, 1998a); sin embargo, las dietas vegetarianas ricas en col, apio, espinacas, remolacha, perejil, ruibarbo, y frutos secos (almendras, cacahuetes, nueces, etc) etc, son ricas en oxalato, otro de los principales factores de riesgo de nefrolitiasis oxalocálcica (Gómiz, Alférez, 1988). Por el contrario, dietas con alto contenido en fitatos presentan menor riesgo de litiasis oxalocálcica (Grases y cols 2000; Grases, Costa-Bauzá, Prieto, 2006; Grases y cols, 2007).

Asimismo, la ingesta abundante de bebidas de cola produce hiperoxaluria asociada a hipomagnesuria e hipocitratemia, lo cual convierte a este

tipo de bebidas en otro potencial factor de riesgo litógeno (Weiss, Sluss, Linke, 1992).

Finalmente, la ingesta insuficiente de fosfato (que incrementa la calciuria), de magnesio (que provoca hipomagnesuria), y de calcio (que provoca hiperoxaluria), favorecen la litiasis oxalocálcica (Robertson, 1998a).

En relación con la ingesta de calcio, Pak y cols (1981b), Smith (1991); Coe, Parks y Webb (1992); y Curham y cols (1994), creen que las dietas ricas en calcio no sólo no aumentan el potencial litógeno en pacientes con hipercalciuria idiopática sino que incluso lo reducen al disminuir la sobresaturación urinaria de oxalato. La recomendación actual es una ingesta moderada de calcio, de alrededor de 1.000 mg/24 horas en los pacientes con litiasis cálcica recidivante (Leslie, 2000). En aquellos pacientes que deben tomar suplementos de este mineral, como las mujeres postmenopáusicas, estos deberían ser ingeridos en forma de citrato cálcico (Sakhaee, 1994) y durante las comidas, con el fin de quelar el oxalato de la dieta (Assimos, 2000).

Para la prevención de la litiasis oxalocálcica, Hughes y Norman (1992), recomiendan aumentar la ingesta de agua y fibra, y moderar la de calcio, oxalato, proteínas, sal, y alcohol. En esta línea, Grases y Costa-Bauzá (1999) también recomiendan aumentar el consumo de alimentos con alto contenido en fitatos.

Massey, Rohman-Smith, y Sutton (1993), por su parte, recomiendan la restricción de oxalatos, no creyendo necesaria la restricción de calcio. En este sentido, Robertson (1998a), aconseja una ingesta diaria de calcio en pacientes litiasicos que oscile entre 600 y 1.100 mg / día.

Para estar bien hidratados, Kleiner (1999), recomienda ingerir al menos 2.900 ml de líquido / día a los varones adultos sedentarios, y 2.200 ml a las mujeres, en forma de bebidas descafeinadas y sin alcohol, sopas y alimentos.

Wahl y Hess (2000), recomiendan aumentar la ingesta de agua hasta lograr una diuresis diaria igual o superior a 2.500 ml, restringir la ingesta de proteínas animales a 1 gr / kg / día, no restringir la ingesta de calcio, ya que esta

medida puede incluso promover la formación de cálculos, debiendo ser alrededor de 1.200 mg / día, y aumentar el consumo de frutas y vegetales en general, puesto que aumentará la excreción urinaria de citrato.

No obstante lo dicho hasta ahora, Power y cols (1984), realizaron un estudio casos-control en el que no encontraron diferencias en la ingesta de proteínas animales, carbohidratos refinados, y fibra dietética; sin embargo, sí que observaron que los sujetos con antecedentes de nefrolitiasis presentaban una menor ingesta de líquidos, una mayor ingesta de ácido ascórbico, y una ausencia de actividad física en su tiempo libre, por lo que para estos autores estos tres factores pueden aumentar la susceptibilidad individual de padecer nefrolitiasis.

En otro orden de cosas, y en relación con la litiasis úrica, la ingesta elevada de purinas en la dieta se ha relacionado con la etiopatogenia de dicho tipo de nefrolitiasis (Hodgkinson, 1976). En este sentido, Curham y cols (1994), destacan el importante papel que juega el pH ácido de la orina en el desarrollo de este tipo de nefrolitiasis.

Finalmente, y en relación con el ejercicio físico, es conveniente recordar el tipo de alimentación que siguen muchos deportistas, ya que la ingesta de proteínas, hidratos de carbono refinados y suplementos vitamínicos suele ser elevada, todo lo cual, en su conjunto, facilita la litiasis oxalocálcica, ya que 1) la metabolización de las proteínas animales presentes en la dieta aportan una carga ácida importante al organismo mediante las purinas que posteriormente se metabolizan hacia el ácido úrico. Esta acidosis se compensa mediante la movilización del calcio óseo hacia la sangre, una parte del cual se filtra hacia la orina, contribuyendo a la posible existencia de una hiper calciuria, 2) la ingesta de hidratos de carbono refinados favorece la absorción intestinal de calcio y 3) altas dosis de vitamina C parecen favorecer la síntesis de ácido oxálico. (Peacock, Nordin, 1969; Andersen, 1973; Chu, Margen, Costa, 1975; Brodribb, Humphreys, 1976; Thom y cols, 1978; McMichael, 1978; Hatch y cols, 1980; Finch, Kasidas, Rose, 1981; Power y cols, 1984, Lancina, 2002).

#### *4.- Contenido mineral del agua de bebida.*

En cuanto al contenido en sales cálcicas o “dureza” del agua de bebida, mientras para unos autores influye mínimamente o no influye en la incidencia de la nefrolitiasis (Pak y cols, 1981b; Shuster y cols, 1982; Hosking y cols, 1983), para otros, en cambio, es un factor a considerar, siendo más conveniente la ingesta de agua con bajo contenido en sales cálcicas (De Fuentes, 1980; Coen y cols, 2001).

En relación al magnesio, parece ser que un bajo contenido del mismo en el agua de bebida puede llegar a ser un factor importante en la incidencia de la nefrolitiasis (Sierakowski, Finlayson, Landes, 1979).

#### *5.- Nivel y hábitos de vida.*

El nivel de vida es también un factor significativo en la incidencia y tipo de litiasis urinaria. Así, la litiasis renal se asocia con mayor frecuencia a niveles de vida elevados (Andersen, 1973, Rivo, 1998), en tanto que la litiasis vesical aparece asociada a niveles de vida más bajos, como ya se ha comentado. Parece ser que estos hechos están relacionados con un mayor y mejor índice de cuidados médico-sanitarios, con el tipo de alimentación (Modlin, 1980), y con los hábitos de vida (Pinto, 1993c).

En este sentido, el sedentarismo y las inmovilizaciones prolongadas producen un aumento de la reabsorción ósea del calcio, induciendo hipercalcemias que, entre otras cosas, inhiben la secreción de PTH, lo cual contribuye aún más a la existencia de elevada hipercalciurias (Conley, Shackelford, Robson, 1979).

Najem y cols (1997), por su parte, asocian la existencia de nefrolitiasis a la existencia de frecuentes acontecimientos estresantes en la vida de las personas.

#### *6.- Variaciones del ciclo circadiano y estacional.*

Finalmente, las variaciones del ciclo circadiano y estacional también influyen sobre la mayor o menor incidencia de litiasis renal. Así, es clásico indicar que los cálculos de ácido úrico y cistina se forman por la noche, coincidiendo con las fases de mayor cristaluria y mayor descenso del pH urinario (Pinto, 1993c). También durante la noche existe mayor riesgo en la formación de cálculos de oxalato cálcico (Muñoz y cols, 2004).

En cuanto al ritmo estacional, para Pinto (1993c) existen dos picos estacionales de máxima producción litógena que coinciden con el verano e invierno. Ambos picos coinciden, a su vez, con una mayor actividad de los productos de formación de fosfato y oxalato cálcico, y con una menor diuresis. Para Muñoz (2004), el aumento de la incidencia de nefrolitiasis oxalocálcica en verano es debido a la disminución de la diuresis producida por el aumento de la sudoración, asociada a un aumento de excreción urinaria de calcio, a un aumento de los productos de actividad del fosfato y oxalato cálcico, y a una menor concentración de fitato, citrato y glucosaminglicanos en la orina producida.

### **5.- COMPOSICIÓN Y TIPOS DE CÁLCULOS.**

El conocimiento del tipo y composición de los cálculos es importante, pues además de orientar la profilaxis y el tratamiento más adecuados permite precisar las condiciones físico-químicas de la formación de los mismos.

Habitualmente, el análisis de los cálculos urinarios comienza con la simple inspección física y óptica, se continúa con el microscopio de luz polarizada, y se completa con el análisis por espectrografía infrarroja (Vilanova, 1993); sin embargo, existen métodos especiales, no aplicables en los exámenes habituales pero que resultan extraordinariamente importantes en la investigación o identificación de los

compuestos más difíciles de reconocer, que son: la ultramicroscopía electrónica, directa o de barrido; y la difracción por rayos X (Alonso, 1993).

Por su composición y estructura, en líneas generales puede decirse que los cálculos son estructuras heterogéneas, con dos componentes básicos: cristal (porción cristalina) y matriz (porción orgánica), que se forman en las papilas renales, y que crecen hasta que de forma aleatoria se rompen, pasando los fragmentos al sistema excretor urinario (Bergadá, Ara, 2000).

### 5.1.- PORCIÓN CRISTALINA.

Con las técnicas habituales de análisis cualitativo de los componentes de los cálculos renales se observa que la porción cristalina puede ser única (69,5 %) o múltiple (30,5 %) (Vilanova, 1993). En la mayoría de casos en los que existe más de un componente uno de ellos es mayoritario, estando todos los demás entremezclados con él o situados en ciertas zonas de los cálculos.

De acuerdo con lo anterior, los cálculos urinarios se clasifican por su componente mayoritario o fundamental en: 1) cálculos de oxalato; 2) cálculos de fosfato; 3) cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita); 4) cálculos de ácido úrico; 5) cálculos de urato amónico y otros uratos; 6) cálculos de cistina; y 7) otros: cálculos de xantina, hidroxadenina, etc.

En el 70-75 % de los casos de nefrolitiasis el componente cristalino mayoritario de los cálculos está constituido por sales de calcio (Cifuentes, 1984; Prats, 1984; Pak, Peterson, 1986).

#### 5.1.1.- CÁLCULOS DE OXALATO.

La litiasis oxalocálcica es la más frecuente en los países desarrollados (Boess, Parent, 1999).

Observados con lupa binocular, los cálculos de oxalato pueden presentar varios aspectos externos muy distintos (Vilanova, 1993):

1.- Cálculos pequeños (papilares), redondeados, de color generalmente pardo, pero que pueden variar desde el ocre hasta el pardo negruzco. La superficie es lisa y brillante, presenta lóbulos, y a menudo se observan zonas umbilicadas. Son cálculos muy duros. Estos cálculos están formados por un solo componente: oxalato cálcico monohidrato (whewellita).

2.- Cálculos pequeños, de superficie espiculada, de forma irregular y angulosa, y de color beige, pero que puede oscilar entre el blanquecino y el pardo. En la superficie se observan grandes cristales planos translúcidos unidos por su base, constituyendo una macla perfecta. Estos cálculos también están formados por un solo componente: oxalato cálcico dihidrato (weddellita).

3.- Cálculos grandes y espiculados. La forma es redondeada y la superficie está formada por espículas pequeñas, semejando a un erizo. El color es generalmente ocre, variando de beige claro a pardo oscuro. Estos cálculos están formados por varios componentes, de tal forma que en el interior suele encontrarse el oxalato cálcico monohidrato (whewellita), a veces asociado a fosfato, y en el exterior oxalato cálcico dihidrato (weddellita).

4.- Cálculos de tamaño variable. La forma es irregular, pudiendo observarse con una lupa que, en realidad, son una mezcla de los tipos 1 y 2, ya que en una parte del cálculo se encuentra la estructura de color pardo oscuro lisa, y en la otra, unos cristales de color mucho más claro, cuya base está inmersa en la estructura anterior, lo cual le da el aspecto espiculado. Estos cálculos están formados por oxalato cálcico monohidrato (whewellita) y oxalato cálcico dihidrato (weddellita), correspondiendo la zona del cálculo de color pardo y superficie lisa a whewellita, y la zona espiculada de color más claro a weddellita.

El análisis molecular de estos cálculos a través de la espectroscopía por infrarrojos permite distinguir dos tipos principales de cálculos de oxalato cálcico:

El oxalato cálcico monohidrato o tipo I (whewellita) ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (subtipos a, b, c, d). Es la forma cristalina más frecuente, con una incidencia como componente mayoritario del cálculo del 60,8 %, y como compuesto acompañante del 13,9 %. La asociación más frecuente es con el fosfato cálcico

(6,1 %), seguido del oxalato cálcico dihidrato (6,0 %) (Vilanova, 1993). La estructura de este cálculo es oxalato dependiente, y su formación depende de la existencia de una hiperoxaluria más o menos importante, según el subtipo morfológico (Boess, Parent, 1999).

El oxalato cálcico dihidrato o tipo II (weddellita) ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ ) (subtipos a, b, c), es la segunda forma cristalina más frecuente, con una incidencia como componente mayoritario del cálculo del 17,8 %, y como compuesto acompañante del 13,4 %. La asociación más frecuente es con el oxalato cálcico monohidrato (6,0 %), seguido del fosfato cálcico (4,7 %) (Vilanova, 1993). La estructura de este cálculo es calcio dependiente, y su formación habitualmente implica la existencia de una hipercalciuria, aislada o asociada a una hiperoxaluria, según el subtipo morfológico. Este tipo de cálculo puede existir con hipercalciuria relativa y no absoluta (Boess, Parent, 1999).

Ambos tipos de cristales se diferencian en la orina por la forma y por su comportamiento bajo la luz polarizada. Así, los cristales de whewellita tienen una forma bicóncava, parecida a la de los hematíes, o de “campana muda” (Coe, Favus, 1989), y son birrefringentes, mientras que los de weddellita son bipiramidales y sólo débilmente birrefringentes (Bergadá, Ara, 2000), pudiendo precipitar en orinas de pH tanto ácido como básico (Gómiz, Alférez, 1988).

Ambos tipos de cristales son moderadamente radioopacos en la radiografía simple.

Los cristales de oxalato cálcico dihidratado es posible encontrarlos tanto en sujetos sanos como en los afectos de nefrolitiasis; sin embargo, los cristales de oxalato cálcico monohidratado sólo aparecen en pacientes afectos de nefrolitiasis (Cerini y cols, 1999).

### 5.1.2.- CÁLCULOS DE FOSFATO.

El fósforo forma parte de los cálculos renales en forma de fosfatos. Estos compuestos, aunque agrupados bajo la misma denominación, abarcan una

gran diversidad de compuestos, desde puramente cristalinos, como el fosfato octocálcico, hasta fosfatos isótropos amorfos sin fórmula fija, como la hidroxiapatita. Además, dentro de la red que llamamos apatítica, es muy frecuente encontrar grupos carbonato sustituyendo a grupos hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ), o a los mismos grupos fosfato ( $\text{PO}_4\text{H}^{3-}$ ), formando la carbonatoapatita (Vilanova, 1993). Así, y en líneas generales, podemos diferenciar:

1) La apatita, que es fosfato tricálcico  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  (Bergadá, Ara, 2000). Forma cristales amorfos, delgados, largos y rectangulares, y que no muestran birrefringencia, ya que son demasiado pequeños para la capacidad de resolución del microscopio de luz polarizada (Coe, Favus, 1989).

2) La carbonatoapatita o fosfocarbonato, que es fosfato cálcico básico hidratocarbonado  $[\text{Ca}_{10}\text{H}(\text{PO}_4 \times \text{CO}_3\text{OH})_6(\text{OH})_2]$  (Bergadá, Ara, 2000).

3) La brushita, que es un cristal en forma de bastón, formado por calcio combinado con fosfato monohidratado para formar fosfato monocálcico dihidratado  $[\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}]$  (Bergadá, Ara, 2000).

4) Finalmente, la hidroxiapatita es un cristal complejo de calcio, iones fosfato e hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ), el hidroxifosfato pentacálcico  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$  (Bergadá, Ara, 2000), que tampoco es birrefringente a la luz polarizada.

La formación de hidroxiapatita al pH fisiológico de la orina es difícil que ocurra partiendo de una solución sobresaturada de fosfato cálcico. No obstante, todas las formaciones cristalinas de fosfato cálcico tienden a evolucionar hacia la forma termodinámicamente más estable, que es la hidroxiapatita. Así, la cinética de transformación de una solución sobresaturada de fosfato cálcico en hidroxiapatita es la siguiente: fosfato cálcico en suspensión  $\leftrightarrow$  brushita  $\leftrightarrow$  fosfato octocálcico  $\leftrightarrow$  fosfato tricálcico  $\leftrightarrow$  hidroxiapatita. Las fuerzas que determinan estas transformaciones son: la concentración de fosfato cálcico y el pH de la orina (Pinto, 1993b).

Los cálculos de fosfato, por su aspecto externo, aparecen bajo cuatro formas principales:

1) Cálculos pequeños, del tamaño de un piñón, lisos o rugosos.

De color blanquecino, su aspecto externo recuerda una porción de yeso, aunque en ocasiones el color es ocre o mate, y la superficie lisa o rugosa. Son cálculos muy desmenuzables y el polvo es blanquecino.

2) Concreciones de aspecto cerebroide, del tamaño de una almendra.

La superficie de estos cálculos puede ser lisa o espiculada, y el color varía entre blanquecino y ocre, observándose a veces en la superficie zonas distintas bien diferenciadas. El motivo de esta variabilidad es que se trata de cálculos mixtos, ya que junto al componente fundamental, el fosfato apatítico o fosfocarbonato, se encuentra entremezclándose con él, oxalato cálcico mono o dihidratado.

3) Formaciones coraliformes.

De color blanquecino, muy blandas, suelen estar constituidas por el mismo material que los cálculos pequeños, una sustancia amorfa granular situada en capas concéntricas. Con frecuencia se observan inmersos en ella, a modo de mosaico, unos cristales irregulares muy birrefringentes, que corresponden al fosfato amónico magnésico (estruvita)

4) Concreciones grises de consistencia mucosa.

Es el menos frecuente. Se trata de concreciones de color gris o verdoso, de superficie lisa o rugosa, y de consistencia mucosa.

Las litiasis fosfatocálcicas por apatita y carbonatoapatita suelen producirse en orinas hipercalcúricas y con pH alcalino, infectadas de forma recidivante y asintomática por gérmenes ureolíticos. En cuanto a los cristales de brushita e hidroxiapatita, el 87% de los enfermos con cálculos de brushita tienen historia clínica de enfermedad endocrino-metabólica con litiasis múltiple, y el 82% de los enfermos con cristales de hidroxiapatita sufren hiperparatiroidismo primario. Estos dos últimos tipos de litiasis no están relacionadas con infecciones del tracto urinario, y se trata de cálculos de pequeño tamaño (Bergadá, Ara, 2000).

Este tipo de cristales tiende a precipitar en orinas alcalinas (Gómez, Alférez, 1988).

En general, los cálculos fosfatocálcicos se caracterizan por ser fuertemente radioopacos a la radiografía simple (Gómez, Alférez, 1988).

### 5.1.3.- CÁLCULOS DE FOSFATO AMÓNICO MAGNÉSICO (ESTRUVITA).

La estruvita refleja el papel que las infecciones urinarias pueden jugar en el desarrollo de la nefrolitiasis, ya que se forma únicamente en presencia de infecciones cuyas bacterias poseen actividad ureasa, en especial si son debidas al género proteus (Coe, Favus, 1989).

Las concreciones que produce suelen ser de tipo coraliforme, ramificadas, de tal forma que llegan a moldear la pelvis renal en un periodo de tiempo muy breve. Este tipo de cálculos son los que alcanzan el mayor tamaño, hasta el punto de poder ocupar toda la pelvis renal (Bergadá, Ara, 2000).

Los cálculos de fosfato amónico magnésico hexahidratado o estruvita ( $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$ ), representan el 5,4 % como compuesto mayoritario de los cálculos (Vilanova, 1993).

El aspecto externo de estos cálculos es muy parecido al de los fosfocálcicos, puesto que generalmente se encuentra asociado con estos compuestos y con los fosfocarbonatos. Otra asociación frecuente observada en este tipo de cálculos es la del urato amónico, que se distingue en el corte por una disposición en forma de agujas de color dorado agrupadas en ciertas zonas del cálculo (Vilanova, 1993).

En general, los cálculos de estruvita se caracterizan por ser de color blanquecino ocre, tener consistencia muy blanda, superficie lisa (Vilanova, 1993), y ser moderadamente radioopacos a la radiografía simple (Gómez, Alférez, 1988), teniendo una densidad interna variable (Coe, Favus, 1989).

Los cristales de estruvita precipitan en orinas con pH alcalino, adquiriendo una forma de prisma rectangular que semeja la tapa de un ataúd (Gómiz, Alférez, 1988).

#### 5.1.4.- CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO.

En un 8,9% de los casos, el componente cristalino mayoritario de los cálculos es el ácido úrico, puro ( $C_5H_4N_4O_3$ ), o dihidratado ( $C_5H_4N_4O_3 \times 2H_2O$ ) (Vilanova, 1993; Alonso, 1993).

El grado de hidratación del ácido úrico habitualmente encontrado es el anhídrico, el cual procede del dihidratado que suele hallarse en la superficie y que, con el tiempo, va perdiendo agua de cristalización hasta transformarse en anhídrico, aunque en la cubierta de estos cálculos el ácido úrico también puede presentarse con alguna frecuencia en forma de sales sódicas y potásicas (Vilanova, 1993).

El ácido úrico anhídrico produce cristales muy pequeños y amorfos al microscopio de luz polarizada. Son indistinguibles de los cristales de apatita, excepto por su birrefringencia. El ácido úrico dihidratado, por el contrario, tiende a formar cristales en forma de gota, así como placas cuadradas y planas, todos ellos fuertemente birrefringentes al microscopio de luz polarizada (Coe, Favus, 1989; Bergadá, Ara, 2000).

Los cálculos de ácido úrico de formación reciente o eliminados en un corto espacio de tiempo se caracterizan por ser de color rojo anaranjado, ya sean de superficie lisa o rugosa. Con el tiempo la superficie del cálculo se vuelve de color gris rojizo, hasta que finalmente se vuelve de color gris, quedando el interior de color rojo anaranjado (Vilanova, 1993). El color rojo anaranjado es debido a que absorben el pigmento uricina, característico de la orina, ya que el ácido úrico es incoloro (Vilanova, 1993). La arenilla de ácido úrico semeja polvo rojizo.

Los cálculos de ácido úrico tienen consistencia dura, superficie lisa, son radiotransparentes a la radiografía simple (Gómez, Alférez, 1988), y precipitan en orinas con pH ácido (Coe, Favus, 1989).

#### 5.1.5.- CALCULOS DE URATO AMÓNICO Y OTROS URATOS.

El urato amónico se encuentra en la orina en forma de urato ácido de amonio, siendo un compuesto muy poco soluble.

Se forma en la orina como consecuencia de dos mecanismos:

1) La acción de la ureasa producida por gérmenes ureolíticos (proteus, estafilococos, etc) presentes en orinas alcalinas. En este caso la estructura de los cristales de urato amónico es desordenada. Forma el urato tipo I.

2) La excreción renal de hidrogeniones ( $H^+$ ) en forma de iones amonio ( $NH_4^+$ ), los cuales se unen al urato. Esta reacción produce un urato amónico ordenado en esferolitos radiados, característico de orinas asépticas, no muy ácidas. Forma el urato tipo II.

En general, el urato amónico es un componente minoritario de los cálculos, asociándose con mayor frecuencia al fosfato amónico magnésico. En estos casos, los cálculos presentan el aspecto externo de la estruvita. El urato amónico de tipo I se encuentra dentro del cálculo formando unas agujas de color dorado, dispuestas de forma desordenada.

El urato amónico tipo II, por su parte, suele asociarse al oxalato cálcico mono o dihidratado, formando parte del núcleo del cálculo. Se presenta en forma de esferolitos de color rojizo, adosados cara a cara, formando una estructura radial. Esta configuración se presenta en la litiasis vesical endémica, con orina no muy ácida, ya que con pH muy ácido sólo es posible el ácido úrico (Vilanova, 1993).

### 5.1.6.- CÁLCULOS DE CISTINA.

Los cálculos de cistina ( $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ) son muy poco frecuentes. Se dan en menos de un 1 % de todas las litiasis y sólo se producen cuando existe una excreción excesiva de este aminoácido y el pH de la orina es ácido (Vilanova, 1993).

Los cristales de cistina adquieren la forma de placas planas hexagonales, centelleantes, de color amarillo limón (Bergadá, Ara, 2000), y tienden a precipitar en orinas de pH ácido (Gómiz, Alférez, 1988).

Los cálculos de cistina se caracterizan por ser de color amarillento parduzco, tener consistencia dura, superficie lisa (Gómiz, Alférez, 1988), tamaño variable, y ser moderadamente radioopacos a la radiografía simple, debido a su contenido en azufre (Coe, Favus, 1989).

### 5.1.7.- OTROS TIPOS DE CÁLCULOS.

Dentro de este grupo se encuentran los cálculos de origen medicamentoso, o bien cuyos componentes son muy poco frecuentes.

Así, en el primer caso se han descrito cálculos compuestos de: sulfametoxazol, oxopurinol, glafenina, o triamterene (Vilanova, 1993).

Dentro del grupo de sustancias no medicamentosas muy poco frecuentes cabe destacar: xantina, glicina, sílice, 2,8-dihidroxiadenina, y el sulfato de calcio (Vilanova, 1993; Wuhl y cols, 1994).

### 5.2.- PORCIÓN ORGÁNICA: MATRIZ.

En cuanto al componente orgánico o matriz, se trata de un constituyente bastante común de los distintos tipos de cálculos (Boyce, 1968), aunque no siempre presente (Alonso, 1993).

El tanto por ciento de cálculo que representa la matriz varía según los autores y el tipo de cálculos. Así, en los cálculos de cistina la matriz representa el 9-11 % del peso total del cálculo y tiene aspecto de masa amorfa (Alonso, 1993).

La matriz se extiende desde el centro a la superficie de los cálculos, pudiendo disponerse de tres formas distintas: laminaciones concéntricas, estriaciones radiales, y esférulas. El tipo de disposición condicionará el aspecto de los cálculos (Boyce, 1968).

En cuanto a su constitución, ésta es casi común a todos los cálculos predominando en ella una mucoproteína, la cual representa el 64 % de la misma. Los restantes componentes son azúcares no aaminados (9,6 %), glucosamina (5 %), y agua (10 %) (Boyce, 1968). Existen también restos inorgánicos, formados principalmente por calcio y fosfatos (Alonso, 1993).

La parte proteica está construida por 18 aminoácidos, entre los que no se encuentra la hidroxiprolina, lo cual es indicativo de que carece de colágeno. Asimismo, la proporción de prolina es inferior al 2 %, lo cual sugiere la ausencia de elastina. Por tanto, la ausencia de proteínas “fibrosas” es indicativo de que este tipo de proteínas no son las inductoras de la nucleación o epitaxis, la cual sería inducida por lisina, histidina y grupos sulfidrilos en general, aminoácidos que sí están presentes (Boyce, 1968).

En cuanto a los azúcares no aaminados, se incluyen en orden decreciente de concentración: galactosa, glucosa, manosa, ramnosa y fucosa. También se aprecian algunos rastros de desoxipentosas, no detectándose ácido siálico, cetohehexosa y ácido hexurónico (Alonso, 1993).

Las técnicas inmunológicas son las que han aportado la mayor parte de la información existente actualmente sobre la composición molecular de la matriz de los cálculos.

Así, la sustancia o mucoproteína A es una macromolécula urinaria, de tamaño relativamente pequeño, y con un peso molecular de 40.000 D. Su cadena proteica se encuentra constituida por 18 aminoácidos diferentes, entre los que falta la hidroxiprolina. Los constituyentes hidrocarbonados son: galactosa,

manosa, metilpentosas, glucosamina, y, en menor cantidad, galactosamina (Pinto, 1993b). En condiciones normales no se encuentra presente en orina ni en tejido renal; sin embargo, suele aparecer en el tejido renal y otros tejidos de pacientes nefrolitiásicos, aunque no en plasma. Es detectable inmunológicamente en pequeñísimas cantidades, lo cual se atribuye a su constitución, formada en un 85 % por aminoácidos e hidratos de carbono. Las cantidades presentes en la orina son directamente proporcionales a la predisposición clínica para formar cálculos (Alonso, 1993). La sustancia A, está presente sobretodo en la nefrolitiasis cálcica (Boyce, 1968).

A parte de la mucoproteína A, otros componentes antigénicos detectados con frecuencia a partir de diferente tipo de cálculos son: la seroalbúmina, la alfa-1-glicoproteína ácida, y la alfa-1-microglobulina. Menos constantemente aparecen: inmunoglobulinas, la apolipoproteína A1, la transferrina, la alfa-1-antitripsina, la proteína transportadora de retinol, la litostatina renal (Dussol y cols, 1995), y uromucoides, pudiendo identificarse estos últimos como fracción de la mucoproteína urinaria de Tamm-Horsfall (Fraij, 1989; Alonso, 1993). Sin embargo, Dussol y cols (1995), no encontraron proteína de Tamm-Horsfall ni ceruloplasmina en la matriz de los cálculos analizados; y sólo identificaron beta-2-microglobulina en cálculos de oxalato cálcico y ácido úrico.

Puesto que la albúmina parece ser un componente principal de la matriz, Dussol y cols (1995) se preguntaron si desarrollaría algún papel importante en la constitución de la matriz orgánica, al observar la unión de la misma con cristales de oxalato cálcico monohidrato; sin embargo, Cerini y cols (1999), comunican que la albúmina es un potente promotor de la nucleación de los cristales de oxalato cálcico dihidratado, y que los cristales de oxalato cálcico monohidratado no necesitan albúmina para precipitar. Estos autores atribuyen a la albúmina un papel protector contra la nefrolitiasis, puesto que en realidad la promoción de la nucleación de pequeños cristales de oxalato cálcico dihidrato fácilmente eliminables lo que hace es disminuir la sobresaturación de la orina de

esta sal, con lo cual se impide la agregación de más cristales y la formación de cálculos de gran tamaño.

Respecto al papel que juega la matriz orgánica en la génesis de los cálculos, actualmente no se sabe con certeza si facilita la formación de los mismos o, por el contrario, es posterior a ellos, al no ser más que una reacción inflamatoria del epitelio ante el cálculo. Muchos investigadores creen que la matriz orgánica es un requisito previo para la formación de cálculos, ya que actuaría como una red o armazón sobre la que se depositarían los cristales.

En este sentido, Randall (1937), describió las pequeñas placas papilares subepiteliales de fosfato cálcico que llevan su nombre. En su desarrollo evolutivo, estas placas intersticiales, localizadas cerca de los tubos colectores, erosionan el epitelio papilar hasta romperlo, quedando así en íntimo contacto con la orina y actuando como punto fijo de precipitación. Esta placa se diferencia del propio cálculo, tanto en su estructura como en su composición (Medina, Cifuentes, 1983). Actualmente la mayoría de autores coinciden en que la placa de Randall es responsable de la génesis de sólo algunos cálculos.

Por otra parte, y a partir de una variante de la placa de Randall, Carr (1954), propuso una nueva hipótesis sobre la formación de los cálculos. Este autor, usando técnicas radiológicas de grano muy fino, descubrió que todos los riñones por encima de 9 años presentaban calcificaciones esféricas, de aproximadamente 1-2 mm de diámetro, justo por fuera de las bóvedas de los cálices, en la unión córticomédular, y por debajo de la cápsula renal. Estas calcificaciones parece ser que se corresponden con sales cálcicas precipitadas que los linfáticos pretenden drenar. La excesiva concentración de tales sales o el bloqueo de los linfáticos después de una fibrosis postinflamatoria harían que se produjera una retención de aquellas en los túbulos colectores o en la pelvis, a partir de lo cual se desarrollaría el cálculo.

Para Vermeulen (1964), la matriz no sería más que el resultado de la adsorción de material orgánico (proteínas) a la superficie del cálculo durante la fase cristalina.

Para Boyce (1968), la matriz es un componente constante de todos los cálculos urinarios, desempeñando un papel estructural o arquitectónico en la formación de los cálculos.

Finlayson (1974), señaló en relación a la etiopatogenia de la nefrolitiasis que todas las teorías pueden clasificarse según como crezcan las partículas: fijas (por ejemplo, sobre placas de Randall o sobre cuerpos extraños incrustados) o libres, hasta que alcancen un tamaño demasiado grande como para poder circular por el tracto urinario. Sin embargo, en un trabajo posterior el propio Finlayson y Reid (1978), sugieren que las partículas libres no pueden crecer lo bastante rápido para llegar a constituir cálculos, y se inclinan por la agregación de cristales a partículas fijas. Para estos autores, el desarrollo del cálculo requiere el atrapamiento de “grandes partículas de cristales libres en la orina” en los linfáticos pericaliciales, seguido del crecimiento de dichas partículas una vez ya fijadas.

Para Mayayo (1993), los principales factores responsables de la litogénesis serían aquellos capaces de producir alguna lesión en el epitelio de los túbulos o papilas, lo que alteraría la eliminación de la orina y originaría la formación del cálculo. Así, la síntesis de proteasas por parte de gérmenes ureolíticos podría lesionar el epitelio tubular, lo cual actuaría como núcleo sobre el que se depositarían los cristales de fosfato-amónico-magnésico, dando lugar a los cálculos de estruvita.

Goswami, Singhal y Wagner (1994), han observado en cultivos celulares que los cristales de oxalato cálcico inducen una reacción inflamatoria y el crecimiento de células epiteliales, y que el colágeno incorpora calcio, concluyendo que existe una interacción entre los cristales y el desarrollo de la matriz, lo cual facilitaría el crecimiento del cálculo y el agravamiento de la enfermedad.

Para Karlsson (1989), y Fleiszig y cols (1997), la lesión epitelial es uno de los mecanismos que conduce a la retención de cristales y bacterias en el riñón. La pérdida de polarización de las células lesionadas facilitaría la adhesión a las mismas de cristales de calcio y de bacterias, lo cual explicaría, a su vez, la frecuente presencia de nanobacterias en los cálculos humanos (Verkoelen y cols, 1999). El uroepitelio está recubierto por glucosaminoglicanos, quienes impiden las incrustaciones sólidas en el mismo (Gill, Jones, Ruggiero, 1981). En aquellas zonas en que el epitelio esté dañado o mal protegido precipitarán cristales de fosfato cálcico (si el pH urinario es mayor de 6) o de ácido úrico (si el pH es menor de 5,5), los cuales actuarán como nucleantes heterogéneos sobre los que se desarrollarán posteriormente cálculos de oxalato cálcico.

En este sentido, Grases y cols (1999), defienden que el papel de las glucoproteínas que provienen del propio urotelio se limita a su acción como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico, ya que al ser productos de degradación celular se encuentran generalmente en forma de macroagregados, que exhiben una gran superficie con una importante capacidad nucleante de sales cálcicas.

Para Alonso (1993), es indudable que la materia orgánica está siempre presente, sin embargo, y al contrario que en los casos anteriores, no es ni mucho menos imprescindible para la formación de los cálculos. Para este autor la matriz podría ser un producto del metabolismo bacteriano (mucinas) en los casos de orinas infectadas por gérmenes proteolíticos, o un producto de inflamación o reparación (regeneración epitelial), o ser la consecuencia de alteraciones metabólicas de la actividad secretora urotelial en los casos de orinas estériles.

Grases, García-Ferragut, y Costa-Bauza (1996), ponen de manifiesto el importante papel del epitelio necrosado para actuar como nucleante heterogéneo de los cristales de oxalato cálcico, debido al aumento de la concentración intracelular de calcio que se produce tras la muerte de las células.

Finalmente, Hess y cols (2001), tras considerar que la cristaluria es un hecho fisiológico, pues es muy frecuente en sujetos sanos, concluyen que lo que

realmente diferencia a la cristaluria, que es eliminada fácilmente por la orina, de los cálculos, es la retención de los cristales en la vía urinaria. Para estos autores, la retención de los cristales se produce, bien porque se agregan a partículas que son demasiado grandes para ser eliminadas a través de los túbulos (teoría de la partícula libre), o bien porque se adhieren de forma patológica a la superficie de las células tubulares (teoría de la partícula fija).

## **6.- ETIOPATOGENIA.**

En la etiopatogenia de la nefrolitiasis intervienen múltiples aspectos o factores, que podemos clasificar en cuatro grandes apartados (Gómez, Alférez, 1988):

- 1.- Aspectos fisicoquímicos de la litogénesis.
- 2.- Aspectos metabólicos de la litogénesis.
- 3.- Aspectos anatómicos de la litogénesis.
- 4.- Aspectos infecciosos de la litogénesis.

### **6.1.- ASPECTOS FISICOQUÍMICOS DE LA LITOGÉNESIS: FASES.**

La presencia de solutos capaces de cristalizar y precipitar en una solución a una concentración, pH y temperatura determinados es un hecho fisicoquímico bien conocido. En el proceso de formación de la orina, el riñón tiene que mantener un difícil y delicado equilibrio, ya que debe excretar sustancias poco solubles y, simultáneamente, mantener el equilibrio hídrico, lo cual le obliga en ocasiones a excretar grandes cantidades de solutos en el menor volumen de agua posible. Estos dos requerimientos opuestos deben compensarse entre sí y adaptarse a diferentes circunstancias, como pueden ser la dieta, el clima y/o la actividad física. El problema se mitiga hasta cierto punto porque la orina contiene sustancias que actúan inhibiendo la precipitación de los solutos litógenos, o bien se unen a ellos para impedir su crecimiento.

Sin embargo, estos mecanismos protectores no son perfectos. Cuando este equilibrio se rompe y la orina se sobresatura con sustancias insolubles, ya sea porque sus ritmos de excreción son excesivos, porque la conservación de agua es extrema, o porque se dan ambos fenómenos de forma simultánea, se forman cristales que pueden precipitar (Coe, Favus, 1989), lo cual da lugar a un pequeño núcleo sólido que no sólo puede crecer con el tiempo sino que puede servir también de base para que sobre él se agreguen nuevos cristales, siendo el resultado final la formación del cálculo (Prats, 1984). Así pues, la sobresaturación de la orina en una o varias sales hace que las moléculas en solución no puedan mantenerse aisladas entre sí y se agrupan para formar una estructura cristalina primitiva, dando lugar a la nucleación (Bergadá, Ara, 2000). La nucleación constituye, por tanto, la primera fase sólida en el desarrollo del cálculo (Grases, Genestar, Conte, 1989), la cual se sigue de otra de crecimiento-agregación.

Además de estos factores, únicamente condicionados por la concentración de ciertos solutos, la formación de los cálculos se halla sometida a otra serie de fuerzas que aceleran y/o desaceleran la nucleación y/o la agregación, y que constituyen los llamados promotores e inhibidores de la litogénesis, respectivamente.

Por tanto, en la nucleación y posterior crecimiento-agregación de cristales, concurren de forma asociada o aislada: 1) la sobresaturación de la orina en uno o más solutos; 2) la existencia en la orina de promotores de la litogénesis; y 3) el déficit en la orina de inhibidores de la litogénesis.

#### 6.1.1.- SOLUBILIDAD DE LAS SOLUCIONES ACUOSAS Y COMPLEJAS.

Gran parte de las propiedades del agua se deben a que su constante dieléctrica es muy alta, lo que facilita su participación como solvente en gran número de soluciones. Las masas puntiformes con cargas de signo contrario se atraen en el vacío con una determinada fuerza, que está relacionada con la

distancia que las separa. Cuando entre las dos masas se encuentra un medio dieléctrico cualquiera se produce una disminución de las fuerzas de atracción, que será tanto más débil cuanto mayor sea la constante dieléctrica del medio interpuesto. Este efecto es especialmente cierto en las soluciones de partículas sólidas, con o sin carga eléctrica, en un medio líquido. Los líquidos con una alta constante dieléctrica, como el agua y la orina, tienen, por tanto, una alta capacidad de separación de los electrolitos a disolver, es decir, una alta capacidad solubilizante (Jiménez, Macarulla, 1975).

Cuando se pone en contacto un sólido con un líquido, las partículas experimentan constantemente choques con todas las moléculas que las rodean, originándose fuerzas de colisión que actúan desde distintas direcciones. La energía cinética de las partículas del líquido, al chocar con la red cristalina del sólido, permite arrancar fragmentos de éste que se dispersan en el seno del líquido. Entonces se dice que el sólido se disuelve en el líquido. Cuando se establece un equilibrio dinámico entre las nuevas partículas que se arrancan de la red cristalina y las que se depositan en ella, se dice que la solución está saturada. Cuando la solución está insaturada o hiposaturada, predominan las fuerzas de dispersión, lo que causa la disolución del líquido. Por el contrario, si la solución está sobresaturada predominan las fuerzas de sedimentación o precipitación (Jiménez, Macarulla, 1975).

Sin embargo, la formación y el crecimiento de los cristales para formar los cálculos en el seno de un líquido dependen de factores físico-químicos más complejos. En este sentido, la orina contiene muy diversas especies iónicas, sustancias metabólicas y propiedades que modifican el estado de saturación, influyendo de forma importante el volumen y pH. Por este motivo, los estados de hiposaturación, saturación y sobresaturación de las soluciones acuosas no son comparables a los de la orina. La afluencia variable de sustancias metabólicas a un volumen de orina determinado y con unas condiciones de pH y temperatura variables influyen transitoria pero importantemente en las condiciones de sobresaturación de la orina que, eventualmente, puede generar la precipitación de

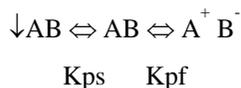
solutos y originar una nefrolitiasis. Por ello resulta esencial conocer las características físico-químicas de la orina normal y la procedente de pacientes nefrolitiásicos, así como las variaciones que tanto en su volumen como en su composición sufre con los ritmos circadianos y con los cambios metabólicos normales y patológicos (García, García, Ribas, 1999b).

#### 6.1.2.- SOBRESATURACIÓN DE LA ORINA.

La saturación ( $S$ ) de una sustancia ionizable se define como el cociente de su producto de actividad iónico en solución y su producto de solubilidad termodinámico. El producto de solubilidad termodinámico determina que bajo determinadas condiciones de fuerza iónica y temperatura las concentraciones termodinámicas límite de los iones formadores de la sustancia ionizable en solución sean aquellas correspondientes al estado de equilibrio entre dicha solución (solución saturada) y la fase insoluble. Así, una solución saturada ( $S=1$ ) es estable por un tiempo indefinido, es decir, el soluto no tiene tendencia a cristalizar y las partículas sólidas de soluto en contacto con la solución saturada no tienen tendencia a disolverse. En cambio, una disolución sobresaturada contiene un exceso de soluto por encima de la solubilidad termodinámica ( $S>1$ ) y, por tanto, tenderá a precipitar hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio ( $S=1$ ) (Muñoz, 2004). Ahora bien, la sobresaturación sólo indica si el proceso de cristalización es posible, no tiene relación directa con la velocidad del proceso. De hecho, son conocidas las soluciones sobresaturadas que no dan lugar a la formación apreciable de cristales debido a limitaciones en la cristalización de origen cinético. Para explicar el mecanismo de la formación de un cristal debemos recurrir a la cinética química más que a los aspectos termodinámicos (Grases, Costa-Bauzá, Söhnel, 2000).

Así pues, para que pueda efectuarse la precipitación de cristales, y con ello la formación de cálculos, es necesario que la orina posea un alto grado de saturación, absoluta o relativa, de una o varias sales litógenas.

La presencia de un compuesto en fase de solución o de precipitación depende de su concentración:



Así, con el fin de dar una explicación al proceso de la litogénesis se ha postulado la existencia de una “zona de saturación metaestable” (AB) entre el “producto de solubilidad” ( $K_{ps}$ ) y el “producto de formación” ( $K_{pf}$ ). Cuando la concentración del compuesto AB se halla por debajo de la constante  $K_{ps}$  (producto de solubilidad) ( $\downarrow AB$ ) se dice que la solución está en “zona estable de baja saturación” o hiposaturada. Por el contrario, si la concentración AB es superior a la constante  $K_{pf}$  (producto de formación) ( $A^+ B^-$ ), se dice que la solución está en “zona de sobresaturación” o sobresaturada.

En aquellas situaciones en las que la concentración se halla intermedia entre las constantes  $K_{ps}$  y  $K_{pf}$  (AB) se dice que la solución está en “zona de saturación metaestable” o “inestablemente saturada” (Nielsen, 1964; Gómicz, Alférez, 1988; Prats, 1984; Bergadá, Ara, 2000). Por tanto, el producto de formación ( $K_{pf}$ ) corresponde al límite superior de metaestabilidad (Asplin, Parks, Coe, 1997).

Así, en una solución en equilibrio que contenga cristales de oxalato cálcico, el producto de las actividades químicas del calcio y oxalato será quien determinará este equilibrio. Si se va agregando más calcio u oxalato a la solución el producto de la actividad química se irá incrementando hasta llegar a un punto de máximo equilibrio, siendo éste el “producto de solubilidad” ( $K_{ps}$ ). Por debajo de este punto estamos en “zona estable de baja saturación”, zona en la que aunque pueden existir cristales y agregarse, no existe formación de nuevos cristales, ni nucleación, ni crecimiento de los mismos, pudiendo disolverse los ya existentes. Sin embargo, por encima de este punto estamos en “zona de saturación

metaestable”, lo cual significa que no sólo será ya rara la disolución de los cristales preexistentes, sino que éstos podrán agregarse y dar lugar al crecimiento de cálculos.

Finalmente, si se siguen añadiendo más cristales de oxalato cálcico, el producto de las actividades químicas alcanzará ya un valor crítico, llamado “producto de formación” ( $K_{pf}$ ), a partir del cual, además de producirse la nucleación de forma espontánea, se producirá una rápida agregación y crecimiento del cálculo (Gómiz, Alférez, 1988; Coe, Favus, 1989), encontrándonos en este caso en “zona de sobresaturación”.

Así pues, el límite superior de metaestabilidad de la orina para el oxalato o el fosfato cálcico puede ser medido añadiendo oxalato o calcio, respectivamente, a la orina hasta el momento en que comienza la cristalización, puesta de manifiesto por el enturbiamiento de la orina (Asplin, Parks, Coe, 1997).

Una solución puede encontrarse durante largos periodos de tiempo en “zona de saturación metaestable” sin que aparezca nucleación ni precipitación espontánea (Prats, 1984). Para ello es necesario estar en “zona de sobresaturación”, ya que el producto de formación ( $K_{pf}$ ) determina el punto en el que los núcleos se vuelven lo suficientemente estables como para crear una fase sólida permanente (Coe, Favus, 1989). Sin embargo, una vez formada la fase sólida permanente la persistencia y el crecimiento de los cálculos sólo requiere que la orina se encuentre por encima del “producto de solubilidad” ( $K_{ps}$ ) (Coe, Favus, 1989), es decir, en “zona de saturación metaestable”. En general, hay acuerdo en que la sobresaturación es un factor común en la formación de la mayor parte de los cálculos (Prats, 1984).

Así pues, el ritmo de actividad al que se produce la nucleación en las soluciones hiposaturadas es muy pequeño. Este ritmo de nucleación crece con la concentración hasta un límite en el que súbitamente se hace exponencial. Este límite coincide con el “producto de formación” ( $K_{pf}$ ) (Pinto, 1993a).

El límite de la solubilidad de una sustancia en una solución física se halla determinado fundamentalmente por: 1) la concentración de dicha sustancia

en la solución; 2) el pH; y 3) la temperatura (Bergadá, Ara, 2000). En el caso de la orina, la solubilidad de los solutos y, por tanto, la sobresaturación, también estará condicionada por estos factores, aunque en nuestro caso la temperatura tendrá una importancia secundaria, dado el carácter homeotermo del organismo humano.

#### **6.1.2.1.- Variaciones en la concentración de la orina.**

El aumento de la concentración urinaria puede deberse a una disminución de la fase acuosa y/o a un aumento de los solutos.

La disminución del volumen urinario ha sido relacionada patogénicamente con la formación de cálculos por la mayoría de los autores, tanto en niños (Leslie, Stapleton, 1989), como en adultos (Embon, Rose, Rosebaum, 1999). La reducción del volumen de orina aumenta la concentración de las sales litógenas y, por tanto, favorece la nucleación (Bergadá, Ara, 2000).

Asimismo, la excesiva excreción urinaria de oxalato, calcio, fosfato, cistina o ácido úrico también aumenta la concentración urinaria. Dicho aumento puede deberse a varias causas, muchas de ellas asociadas a alteraciones metabólicas, las cuales se verán con mayor detalle en el apartado correspondiente.

Con independencia de otros factores, la diuresis y la excreción de los diferentes solutos de la orina están sometidos a ritmos circadianos.

Así, durante la noche y en reposo se observan disminuciones del flujo urinario y de los niveles plasmáticos de aldosterona. Los ritmos de excreción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , que son bajos durante la noche, se elevan habitualmente al máximo en algún momento entre las 10 y las 16 horas, de forma característica para cada individuo, ya que tienen dependencia de los hábitos. La excreción de  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , oxalato, fosfato y otros integrantes tienen también cambios rítmicos (Marsh, 1983). La concentración urinaria de ácido úrico es más alta y los pH urinarios más bajos durante las primeras horas de la mañana (Tiselius, Larson,

1983). La orina humana se mantiene en estado de saturación metaestable respecto al  $\text{Ca}^{++}$ , oxalato, fosfato y ácido úrico la mayor parte del día (Buck, 1993).

Asimismo, la respuesta a una carga estándar de agua es mayor por la mañana que por la tarde o al anochecer (Marsh, 1983).

La menor diuresis nocturna va acompañada por una mayor concentración de  $\text{Ca}^{++}$  y oxalato durante este periodo, con el consiguiente incremento del riesgo de desarrollo de cálculos de oxalato cálcico. Entre los inhibidores de la litogénesis, únicamente el  $\text{Mg}^{++}$  y el ácido fítico muestran una concentración significativamente mayor por la noche que por el día (Muñoz y cols, 2004).

Todos estos cambios circadianos tienen componentes tanto endógenos como exógenos, y se deben, al menos en parte, a diferencias en las respuestas de los riñones a mecanismos homeostáticos de control (Minors, Waterhouse, 1982). No son exclusivos de la función renal ni de los humanos, y las señales se inician en receptores periféricos que a través de aferencias mediadas por terminaciones simpáticas modulan efectos hormonales, como los debidos a la angiotensina II, aldosterona y otros. El resultado es el establecimiento de cambios fisiológicos en la excreción renal de agua y electrolitos en relación a la edad, sexo, horas diurnas respecto a las nocturnas, a la actividad física frente al reposo, y a las influencias del medio ambiente en general (Dolva, Jorgensen, 1978; Bengel, Mathias, Alexander, 1981; Torres, Zuluaga, Martínez, 1981; Marsh, 1983; Buck, 1993).

La inmensa mayoría de urólogos recomiendan forzar la ingesta hídrica como una buena forma de disminuir la sobresaturación de la orina y el tiempo de permanencia de los cristales en las vías urinarias; y con ello, la incidencia de nefrolitiasis y sus recidivas (Finlayson, 1974; Smith, Van den Berg, Wilson, 1978; Pak y cols, 1980; Pak y cols, 1981b; Danielson y cols, 1983; Hosking y cols, 1983; Pak y cols, 1984; Vahlensieck, 1986; Seftel, Resnik, 1990; McCormack, Dessureault, Guitard, 1991; García Cuerpo, 1993, Ibarz, Lázaro, Rioja, 1993, Buck, 1993). En este sentido, la mayoría de autores recomiendan ingerir entre 1.500-3.000 ml / día de agua (Frank, De Vries, 1966; Finlayson,

1974; Robertson, 1976; Hosking y cols, 1983), pobre en sales cálcicas (De Fuentes, 1980), con el fin de conseguir una diuresis diaria superior a 1.500-2.000 mililitros.

En relación a la ingesta de agua, es el volumen ingerido, en oposición a las pérdidas por sudoración, respiración, ejercicio, etc, y el contenido mineral de la misma quien en definitiva condicionará su eficacia como disminuidora del riesgo litógeno (Drach, 1992).

#### **6.1.2.2.- Alteraciones de la solubilidad secundarias al pH urinario.**

El pH de la orina puede variar de forma fisiológica entre límites de 4,5 a 8, con valor medio de  $\text{pH} = 6$  (Guyton, Hall, 2000). Las variaciones del pH influyen en gran medida sobre la solubilidad de la orina, de tal forma que pequeños cambios en el pH dentro del rango fisiológico aumentan las posibilidades de precipitación de diferentes sales (Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978; Daudon, Jungers, 1991), puesto que el pH interviene en la formación de complejos a través de una mayor o menor actividad de los iones libres, lo cual implica un efecto sobre la concentración, la adherencia, y la agregación de los elementos moleculares.

El pH urinario es un factor fundamental en la litogénesis de ácido úrico y cistina, favorecida en ambos casos por un pH ácido; y de fosfato y estruvita, favorecida en estos casos por un pH alcalino. Así, el ácido úrico no es de esperar que precipite en orina de pH igual o superior a 6, pero lo hace con relativa facilidad cuando disminuye por debajo de 5,5. Inversamente, es poco probable que los cálculos de fosfato se originen en orinas con pH inferior a 6; sin embargo, el riesgo de formación aumenta a medida que se eleva por encima de 6,5 (Giebel, 1987; García, García, Ribas, 1999b). Cambios de décimas de unidades dentro del rango fisiológico del pH de urinario pueden ser suficientes para que el producto de formación de la orina sea de alto riesgo o deje de serlo (Tannen, 1969; Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978; Daudon, Jungers, 1991).

Aunque la precipitación del oxalato cálcico se la tiene como relativamente independiente del pH de la orina (Coe, Favus, 1989; Bergadá, Ara, 2000), parece ser que para los cálculos mixtos de fosfato y oxalato cálcico el pH más frecuente está por encima de 6,4 (García, García, Ribas, 1999b), y para los puros de oxalato cálcico por debajo de 6,0-5,5 (Tiselius, 1983; Berg, 1990; García, García, Ribas, 1999b). Berg y Tiselius (1986), encontraron que los niveles más altos de cristalización del oxalato cálcico se dieron a pH urinarios de entre 4,5 y 5,5, y que a pH entre 6,5 y 7,5 aumentó la cristalización de las sales de fosfato cálcico. Estos resultados son argumentados para sugerir un medio sobresaturado de ácido úrico como factor desencadenante de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el ácido úrico (Coe, 1975; Pak, Arnold, 1975; Ettinger, 1989; Grases y cols, 1990; García Cuerpo, 1993), aunque esta hipótesis no es aceptada por todos (Pinto, Vives, Soler, 1984).

La orina es más ácida durante la noche, y se va haciendo mucho menos ácida a medida que transcurren las horas de la mañana (Mills, 1971); sin embargo, estas variaciones fisiológicas pueden ser eliminadas por medio de la diuresis acuosa (Massry y cols, 1968; Mills, 1971; Torres, Zuluaga, Martínez, 1981; Minors, Waterhouse, 1982; Rose, 1994).

En efecto, el volumen de orina influye de forma importante en el pH urinario, de tal forma que una disminución de la diuresis originará una orina concentrada y de pH bajo (ácida), mientras que un aumento de la misma diluirá y aumentará el pH de la orina (García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

Son numerosas las publicaciones que parecen demostrar que en sujetos que excretan una orina ácida la diuresis acuosa produce un aumento del pH (Tannen, 1969; Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978; Leslie, Stapleton, 1989; García, García, Ribas, 1999a). Sin embargo, este efecto no se produce si la diuresis es osmótica (Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978).

Parece ser que cuando el pH de la orina es igual o mayor de 6,66, varía de forma inversa a como lo hace el flujo; por el contrario, si es igual o mayor a

6,43, varía de forma proporcional a como lo hace el flujo (Reid, Hills, 1965). Así, una orina con pH alto irá acidificándose progresivamente hasta un valor límite a medida que vaya aumentando el flujo urinario. Por el contrario, una orina con pH bajo irá alcalinizándose hasta alcanzar ese valor límite intermedio.

En el trabajo de García, García, y Ribas (1999a), tras una carga acuosa equivalente al 1,5 % del peso corporal, fueron las orinas con pH previos menores de 6,0 las que aumentaron sus pH. Por el contrario, las orinas con pH previos superiores a 6,5 mostraron disminuciones. Las orinas con pH alrededor de 6,0 fueron las que sufrieron incrementos positivos o negativos más discretos, con un valor medio tendiendo a cero.

Esto corrobora que una adecuada ingestión de agua puede desviar el pH urinario hacia una zona de seguridad en la prevención de la nefrolitiasis. Sin embargo, no parece que exista un pH crítico en el cual cambie abruptamente la tendencia del pH urinario. En realidad, el proceso de tendencia comienza discretamente a partir de un pH de 5,8 a 5,9, continuando progresivamente hacia valores de seguridad entre 6,0 y 6,4 (García, García, Ribas, 1999b). Por tanto, se puede considerar el pH de la orina como una función más del flujo urinario.

Estos efectos opuestos son el resultado de las oscilaciones que se producen en los mecanismos de acidificación del líquido tubular renal, fundamentalmente a consecuencia de las propiedades del transporte de intercambio  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  en la membrana apical de las células tubulares, aumentando o disminuyendo la secreción de  $\text{H}^+$  y la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  en función del pH luminal. A partir de un determinado valor de pH luminal se producen variaciones en el intercambio  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ , de tal manera que los aumentos del pH luminal inducen el intercambio iónico en un sentido, mientras que las disminuciones lo hacen en el sentido inverso.

Así, la mayor o menor cantidad de agua ingerida implica oscilaciones en los mecanismos de acidificación tubular renal, que están relacionados con el pH previo que tenga el producto del filtrado glomerular. Tales mecanismos hacen que si el pH del filtrado glomerular es alto se produzca la secreción de  $\text{H}^+$  a favor

de gradiente, o lo que es lo mismo, la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ , haciendo que disminuya el pH de la orina hasta un determinado valor de equilibrio. Por el contrario, si el pH del filtrado glomerular es bajo, el gradiente y los mismos mecanismos tubulares se invierten, dando lugar a una inhibición de la secreción de  $\text{H}^+$  hasta que la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  aumente a valores adecuados para que se produzca la secreción, lo que implica el aumento del pH hasta rangos de equilibrio. Dichos rangos de equilibrio se han estimado para pH entre 6,0 y 6,5 (García, García, Ribas, 1999b).

Todos estos cambios pueden ser explicados por efectos debidos a modificaciones del volumen del líquido extracelular, del filtrado glomerular, del pH luminal previo, de la velocidad de flujo tubular, del pH peritubular, de la  $\text{PCO}_2$ , de la PTH, y del  $\text{K}^+$  (García, García, Ribas, 1999a).

Debido a todos estos factores que influyen sobre la concentración y el pH de la orina, los periodos de sobresaturación de la misma no son continuos, sino que aparecen intermitentemente, de tal forma que existen periodos intercalares en los que las concentraciones minerales urinarias son normales. La frecuencia con la que aparezcan los periodos de sobresaturación y desaparezcan los periodos intercalares definirán el grado de recidiva litiásica.

### 6.1.3.- NUCLEACIÓN.

Tal y como ya se ha comentado, en todo proceso de formación litógena hemos de distinguir tres fases: 1) precipitación; 2) crecimiento-agregación; y 3) deshidratación.

#### **6.1.3.1.- Precipitación.**

La formación de los llamados núcleos cristalinos constituye la primera y crucial etapa en la formación de los cálculos.

La precipitación o nucleación implica la formación de una partícula cristalina mínima capaz de seguir creciendo. Todo cristal es energéticamente más estable que cada uno de sus componentes en solución (Nancollas, 1976). La formación de una esferulita en una solución que constituya un núcleo entraña una cesión de energía que transforme la interfase líquido-sólido. El crecimiento de una partícula depende de la relación superficie-energía. Si ésta es muy pequeña, la partícula tenderá a estabilizarse o a disolverse; pero si, por el contrario, la relación es muy grande, la partícula tenderá a crecer y después a precipitar. Por tanto, la precipitación y el crecimiento dependen de la tensión superficial de las partículas, y ésta, a su vez, del diámetro o tamaño de las mismas (Pinto, 1993a). Las partículas de tamaño inferior a cierto valor crítico son inestables y una vez formadas se desintegrarán (Grases y cols, 1999).

El ritmo de actividad al que se produce la nucleación en las soluciones hiposaturadas es muy pequeño. Este ritmo de nucleación va creciendo de forma lineal con la concentración hasta un límite en el que súbitamente se hace exponencial. El límite de metaestabilidad coincide con la transformación de la actividad nucleante lineal en exponencial (producto de formación =  $K_{pf}$ ). El producto de la concentración por el tamaño de las partículas marca el punto de inflexión en la nucleación de las partículas. Este tipo de nucleación se denomina homogénea.

En la nucleación homogénea el tamaño y la concentración de la solución mineral coinciden con el límite de metaestabilidad. En este tipo de nucleación, la concentración mineral determina el tipo de precipitación a través de la interacción entre la misma sal. Alcanzado este límite el fenómeno ocurre de manera espontánea. De la misma forma, una nucleación es homogénea cuando el ion que precipita y va a constituir el cálculo es el mismo que forma la solución sobresaturada (Bergadá, Ara, 2000). Por ejemplo, que en una orina sobresaturada de oxalato cálcico estos iones se junten para formar agregados.

En la nucleación homogénea el ritmo de la nucleación es proporcional al cuadrado de la concentración salinomineral. Por tanto, depende del número de

partículas. Si éstas superan el límite de  $10^6$  / ml, la precipitación es espontánea (dispersión). También depende del tamaño de las partículas. Cuando las partículas tienen un tamaño de  $10^{-4}$  cm, se hallan dispersas, mientras que si son de  $10^{-7}$  cm, se encuentran en suspensión. Así pues, tamaño y concentración delimitan la actividad precipito-nucleante o límite de metaestabilidad de una solución (Pinto, 1993a).

En cualquier caso, una vez formado el núcleo primario su crecimiento necesita de un grado de sobresaturación muy inferior al necesario para su formación (Prats, 1984).

La nucleación homogénea por sales o cristales del mismo mineral se produce raras veces en la orina humana, sólo en algunos casos de hiperoxaluria maligna, cistinuria, gota, y litiasis por cálculos de estruvita (Pinto, 1993a), ya que en condiciones normales, la orina contiene un número de cristales muy alejado del necesario para provocar la nucleación homogénea.

Por el contrario, lo que sí contiene la orina son componentes minerales muy insolubles, como sales de fosfato cálcico (brushita e hidroxiapatita), ácido úrico, urato sódico, etc; y moléculas orgánicas que, aunque en escaso número, alcanzan un gran tamaño y alteran el fenómeno de la solubilidad, ya que son capaces de atraer y retener en su superficie las sales que van a constituir el cálculo mediante su posterior crecimiento cristalino. En este caso, el núcleo presenta una composición diferente a la del resto del cálculo (Grases y cols, 1999).

El efecto nucleante de un mineral o componente orgánico celular distinto del que va a precipitar (por ejemplo, la precipitación de oxalato cálcico sobre fosfato cálcico), se denomina nucleación heterogénea, siendo el tipo de nucleación más frecuente (Nielsen, 1964; Prats, 1984; Grasses, Costa-Bauzá, Conte, 1993; Pinto, 1993a; Grases y cols, 1999).

Los agentes nucleantes heterogéneos tienen constantes o productos de formación (K<sub>pf</sub>) muy bajos o muy cerca del nivel de concentración habitual o fisiológico.

El agente nucleante heterogéneo actúa como un catalizador de la precipitación. Esta catálisis se puede producir por: 1) colisión del agente nucleante con los cristales que van a precipitar; y/o 2) por epitaxis (Pinto, 1993a).

La catálisis por colisión se realiza cuando un objeto sólido entra en contacto con la superficie de un cristal. En este caso aumentan el número de núcleos secundarios. La producción de núcleos está directamente relacionada con la energía de contacto, lo cual depende, a su vez, del número y tamaño de dichos contactos (Pinto, 1993a).

La catálisis por epitaxis se produce por interacción de dos o más cristales con redes cristalinas de características distintas, pero que coinciden en parte de la red. El lugar o lugares de coincidencia de las redes constituyen el sitio de interacción. En toda epitaxis hay lugares de coincidencia e interacción de las redes y lugares no coincidentes. Dependiendo de la proporción de coincidencia, la epitaxis puede ser de bajo o alto nivel (Lonsdale, 1968).

Así, en la interacción entre el oxalato cálcico monohidratado con el dihidratado, o del urato sódico con el oxalato cálcico monohidratado se presentan dos casos de catálisis por epitaxis. Por el contrario, el efecto de la hidroxiapatita sobre el oxalato cálcico monohidratado es de catálisis por colisión. Ya sea por epitaxis o por colisión, el material precipitante, fundamentalmente el oxalato cálcico, es activado. Dicha activación comporta, a su vez, una mayor nucleación y precipitación.

Además del urato sódico y el oxalato cálcico monohidrato, el ácido úrico, los cristales de hidroxiapatita, ciertas mucoproteínas macromoleculares, detritus orgánicos, fosfatos, sílice, y algunos medicamentos (sulfamidas, triamterene, etc) (Cifuentes, 1984; Grases, Conte, Gil, 1988; Grases, Costa-Bauzá, Conte, 1993), también pueden actuar como núcleos heterogéneos para la formación de cálculos de oxalato cálcico, incluso en los casos en los que la sobresaturación con esta sal no excede el límite metaestable (Coe, Favus, 1989). La nucleación heterogénea puede producirse siempre que se añada a una solución

que se encuentre en zona metaestable cualquier material potencialmente nucleable (Prats, 1984).

La reacción: catálisis → activación → nucleación → precipitación continúa hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio en el que se detiene el proceso, o bien se entra en un proceso de aposición o crecimiento del cálculo por agregación de nuevos elementos precipitantes.

### **6.1.3.2.- Crecimiento-Agregación.**

Una vez constituido el núcleo, sea homogéneo o heterogéneo, el posterior desarrollo del cálculo implica la combinación de la llamada etapa de crecimiento cristalino con los procesos de agregación (primaria o secundaria).

El crecimiento cristalino supone la incorporación gradual de las unidades que van a constituir el futuro cristal sobre las caras del mismo en lugares especialmente favorecidos. En presencia de soluciones sobresaturadas este proceso es muy favorable y se da con facilidad.

Dicho crecimiento cristalino se realiza bajo dos parámetros principales: 1) polinuclear; y 2) espiral. El crecimiento polinuclear se produce por la aparición simultánea o sucesiva de dos o más núcleos que posteriormente se cohesionan. El crecimiento en espiral se constituye por un solo núcleo que se va rodeando de capas en forma de espiral. Ambas formas aparecen en los cristales de oxalato cálcico monohidrato (Pinto, 1993a).

La agregación, por su parte, puede ser primaria o secundaria.

La agregación primaria implica la formación de nuevos cristales (cristales hijos) impulsada por los ya existentes (cristales padres), que actúan favoreciendo su crecimiento sobre sus propias caras. Este tipo de agregación no se da con la misma facilidad para todos los cristales, siendo, sin embargo, muy favorable para los cristales de oxalato cálcico (Grases, Millan, Söhnel, 1992; Grases y cols, 1992b; Millán y cols, 1992).

La agregación secundaria es aquel proceso en el que una serie de cristales ya constituidos se unen unos con otros como consecuencia de enlaces débiles que se establecen entre ellos, y que en ocasiones están favorecidos por la presencia de sustancias que actúan como puente de unión entre cristal y cristal. Para que los efectos de este proceso puedan llegar a ser importantes es imprescindible que en el medio haya una importante cantidad de cristales. Así, en la litiasis oxalocálcica, donde la cristaluria es escasa o incluso inexistente, la contribución de la agregación secundaria es muy poco relevante; sin embargo, en la litiasis por estruvita o por fosfato cálcico, donde suele existir una importante cristaluria, los procesos de agregación secundaria son realmente importantes (Grases, Söhnel, 1993; Grases y cols, 1999).

En definitiva, la agregación depende del “potencial z” de quimioadsorción o agregación, el cual corresponde a la carga electrostática de cada partícula (Meyer, Smith, 1975a; Pinto, 1993a).

Cuando dos o más partículas cristalinas se hallan en contacto, se encuentran sometidas a dos fuerzas: gravitación y/o agregación. Si el tamaño de las partículas es grande ( $\geq 1$  cm), éstas tenderán a depositarse bajo la acción gravitatoria produciéndose la precipitación o nucleación; mientras que si, por el contrario, son pequeñas tenderán a adherirse y agregarse. Así pues, en los periodos de gran cristaluria existirán muchas y grandes precipitaciones o nucleaciones, en tanto que en las fases de microcristaluria el cálculo crecerá por agregación (Pinto, 1993a).

La disminución de las concentraciones salinas por efecto fisiológico o por el mismo proceso de nucleación y/o crecimiento-agregación condiciona que se desagreguen y disuelvan en parte los cristales recientemente precipitados y agregados, de tal forma que existe un equilibrio entre el proceso de formación y disolución condicionado por la concentración salina. Si la concentración es elevada continuará la formación y el crecimiento; si, por el contrario, disminuye se disolverán los cristales y los cálculos. Los accidentes creados por el crecimiento y la disolución son parte integrante de la morfología del propio

cálculo, y estímulo para futuros crecimientos y actividad formativa del cálculo renal (Cifuentes, 1984). Asimismo, las roturas y fisuras actúan como un estímulo del crecimiento y la agregación (Pinto, 1993a).

### **6.1.3.3.- Deshidratación.**

Después de alcanzado el tamaño condicionado por la actividad litogénica, y antes de que comience una nueva fase de crecimiento, el cálculo pierde agua.

La pérdida de agua es intra e intercrystalina. La deshidratación intracrystalina acarrea la desestructuración y transformación de la red cristalina en otra nueva. Por ejemplo, la transformación de oxalato cálcico dihidratado en monohidratado, y la correspondiente transformación de las pirámides tetragonales en prismas monoclinicos. En este caso, el núcleo está formado por oxalato cálcico monohidratado y la corteza por oxalato cálcico dihidratado. A medida que envejecen los cálculos de oxalato cálcico dihidratado se van transformando en monohidratado, es decir, pierden agua.

En ocasiones, tras la deshidratación se produce una ulterior fase de crecimiento; de ahí que existan cálculos con una zona de prismas monoclinicos rodeada de otra de pirámides tetragonales. La mayor o menor presencia de agua intracrystalina define la edad del cálculo.

Cuando la deshidratación es intercrystalina aparecen geodas y porosidades dentro de la propia estructura del cálculo (Pinto, 1993a).

### **6.1.4.- ACTIVADORES E INHIBIDORES DE LA LITOGÉNESIS.**

La nucleación, seguida del crecimiento-agregación, constituyen las fases fundamentales de la litogénesis. Sobre las diferentes fases de la litogénesis hay ciertos componentes que las estimulan y otros que, por el contrario, tienden a dificultarla o a inhibirla total o parcialmente.

En suma, nos encontramos con una fuerza conductora fundamental, constituida por la saturación mineral en forma de una solución metaestable como es la orina, y de otras dos fuerzas o componentes opuestos, en el sentido de que mientras una tiende a acelerar el proceso litógeno, la otra, por el contrario, tienden a paralizarlo.

El análisis de toda esta serie de fases permite dividir el proceso en tres aspectos o componentes: 1) constituyente fundamental; 2) promotores o activadores de la litogénesis; y 3) inhibidores de la litogénesis.

#### **6.1.4.1.- Constituyente fundamental.**

El constituyente fundamental es la concentración mineral que va a precipitar. Así, sin un aumento de la concentración hasta límites de metaestabilidad es difícil que comience una formación litógena.

La orina litógena puede hallarse sobresaturada en algunos momentos, y a veces continuamente, de oxalato cálcico, fosfato cálcico, fosfato amónico magnésico, ácido úrico, cistina, etc. En estos casos las concentraciones urinarias de estas sustancias se encuentran por encima de sus respectivos productos de formación (K<sub>pf</sub>). La nucleación y el posterior crecimiento dependen de la intensidad y profundidad del proceso (Nancollas, 1976).

En los casos en los que la concentración de una o más sustancias sobrepase el producto de formación (K<sub>pf</sub>) continuamente, la precipitación será homogénea. Estas situaciones extremas, en las que se eliminan continuamente grandes cantidades de sustancias litógenas, son raras y suelen producirse en situaciones patológicas (hiperoxaluria maligna, infecciones ureolíticas, hiperuricemias congénitas, cistinosis, etc). Sin embargo, lo habitual es que las concentraciones urinarias de las sustancias litógenas sobrepasen el producto de formación (K<sub>pf</sub>) sólo intermitentemente o estén siempre por debajo, y sólo se necesite una activación de los promotores y/o una desactivación o descenso de los inhibidores (Pinto, 1993b).

#### **6.1.4.2.- Promotores o activadores de la litogénesis.**

Los promotores son componentes que tienen la capacidad de combinarse con el agente precipitante, catalizando su capacidad de precipitación a través de la formación de un complejo poco soluble y de un tamaño mayor de  $10^{-4}$  cm. Esta situación altera la tensión superficial y la hace gravitatoriamente inestable, haciendo que el complejo precipite.

Este proceso puede ocurrir a nivel de la nucleación, de la agregación, o de ambos (nucleación y agregación), simultánea o alternativamente. De esta forma, los agentes promotores se pueden dividir en: 1) promotores o activadores de la nucleación; 2) promotores o activadores de la agregación, y 3) promotores o activadores mixtos.

##### 1.- Promotores o activadores de la nucleación.

Los promotores puros de la nucleación están constituidos por: 1) las mucoproteínas litógenas urinarias; y 2) los focos de necrosis local en forma de placa.

##### *1.- Mucoproteínas litógenas urinarias.*

Dentro de las mucoproteínas litógenas urinarias se encuentran: la mucoproteína A, la proteína favorecedora de la precipitación de oxalato, y dos proteínas con un comportamiento similar a la de Tamm-Horsfall y nefrocalcina (Hess, 1991; Pinto, 1993b), respectivamente.

Aunque el mecanismo de acción no se conoce perfectamente, todas ellas se caracterizan por su interacción con el fosfato y/o el calcio (Lian y cols, 1977). En el proceso de interacción se polimerizan, alcanzando un peso molecular muy elevado y disminuyendo su solubilidad. Esta disminución del producto de solubilidad ( $K_{ps}$ ) se debe a que los monómeros se gelifican al combinarse con el

calcio y/o el fosfato. La gelificación, junto con el aumento de tamaño, produce una alteración de la tensión superficial.

Las partículas de mucoproteína polimerizadas y gelificadas se pueden considerar como esférulas de fosfato cálcico, de tamaño superior a  $10^{-4}$  cm de diámetro. Posteriormente, el fosfato cálcico promueve la interacción con más fosfato u oxalato, hasta que finalmente se forma el núcleo litógeno (Pinto, 1993b).

Todas las mucoproteínas contienen ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico, el cual es capaz de ligar calcio. Este ácido también puede actuar de forma aislada como núcleo de activación después de combinarse con el calcio (Lian y cols, 1977).

Asimismo, la existencia en la orina de proteínas del tipo de la albúmina, la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, la  $\alpha$ -1-microglobulina, inmunoglobulinas, la apolipoproteína A1, la transferrina, la  $\alpha$ -1-antitripsina, y la litostatina (Boyce, 1968; Fraij, 1989; Dussol y cols, 1995), puede favorecer la litogénesis al actuar como componentes mayoritarios de la matriz orgánica, sobre la cual precipitarán las sales cristalizadas.

## *2.- Focos de necrosis local.*

Las placas de Randall no son más que focos de necrosis asépticos capaces de reaccionar con el fosfato cálcico, de forma similar a como lo hacen los focos de necrosis arteriales con el calcio.

Los focos de necrosis se localizan en la pelvis renal, concretamente en las papilas de los cálices inferiores, si bien pueden aparecer en cualquier embocadura pielocalicial. Su origen parece asociado con fenómenos de isquemia vascular.

Estos focos o placas de necrosis son responsables únicamente de los llamados cálculos papilares. Estos cálculos son del tamaño de un grano de arroz, morulares, marrones, con una umbilicación en la que existe una placa de fosfato cálcico. Dentro de la zona de fosfato cálcico existen restos celulares, nunca de

origen séptico. Los componentes orgánicos calcificados son los responsables del comienzo o constitución del núcleo litógeno. Rodeando este foco existen varias capas de oxalato cálcico monohidratado y, ocasionalmente, algunas capas delgadas de fosfato cálcico.

Así pues, tanto las mucoproteínas como los focos de mininecrosis actúan a través de su interacción con el fosfato cálcico. En el caso de los focos de necrosis papilar el anclaje es el lugar de formación y crecimiento. Por el contrario, las mucoproteínas, interaccionando con el fosfato cálcico, actúan como esférulas catalizadoras del proceso de nucleación.

## 2) Promotores o activadores de la agregación.

Dentro de los activadores de la agregación y el crecimiento se encuentra la uricina y el pH.

La uricina es el pigmento rojo del ácido úrico. Este pigmento, de estructura pirrólica, favorece la formación de agregados de ácido úrico y, por tanto, su crecimiento.

El pH urinario, por su parte, favorece la agregación del ácido úrico cuando es bajo, e incrementa la agregación del fosfocarbonato cuando es elevado (Pinto, 1993b). Así, la existencia de un pH urinario ácido facilita la precipitación y la formación de cálculos de ácido úrico; en cambio, un pH urinario alcalino coincidente con una infección del tracto urinario por gérmenes productores de ureasa facilita la formación de cálculos de estruvita. Del mismo modo, la persistencia de una orina alcalina favorece la formación de cálculos de fosfato cálcico, incluso con normocalciuria, pudiendo existir una sobresaturación periódica de esta sal o disminuir su solubilidad debido únicamente a la alcalinidad de la orina. De todo esto se deduce la importancia del pH urinario en el proceso de formación de los cálculos urinarios (Prats, 1984).

### 3) Promotores o activadores mixtos.

Los activadores mixtos de la nucleación y la agregación están formados por: 1) restos bacterianos y/o inflamatorios; 2) el oxalato cálcico monohidratado sobre el dihidratado; 3) el fosfato cálcico; 4) el ácido úrico y/o uratos; 5) alteraciones metabólicas; 6) oligoelementos; 7) infecciones; y 8) alteraciones anatómicas.

1) Los restos bacterianos, junto con los componentes inflamatorios correspondientes, se encuentran distribuidos irregularmente a través y dentro de los cálculos de origen infeccioso. La forma de actuar es similar a la ya descrita para las placas de Randall y las mucoproteínas. Su acción no se limita al núcleo y a la fase de nucleación, ya que también favorecen la agregación y el crecimiento del cálculo. El mecanismo inductor de la litogénesis se establece siempre a través de su interacción con el fosfato cálcico.

2) El oxalato cálcico monohidrato es un activador de la agregación y aposición del oxalato cálcico dihidrato por epitaxis. Los lugares de coincidencia de ambas redes cristalinas son muy abundantes.

3) El fosfato cálcico, en cualquiera de sus formas cristalinas, solo o asociado con los componentes orgánicos, presenta una gran capacidad como nucleante heterogéneo del oxalato cálcico (Cifuentes, 1984; Grases, Kroupa, Costa-Bauza, 1994). Actúa por inducción de la colisión, favoreciendo el número de contactos entre él mismo y el oxalato cálcico, el fosfato amónico magnésico, o el ácido úrico. El fosfato cálcico, debido a su tamaño, incrementa el número de colisiones y crea nucleaciones secundarias, haciendo descender el “potencial z” de adsorción del oxalato cálcico. No es raro, por tanto, encontrar dentro de los diversos cálculos porciones de fosfato cálcico entremezcladas, regular o irregularmente, con oxalato cálcico, fosfato amónico magnésico e, incluso, ácido úrico. La catálisis del fosfato cálcico por epitaxis es rara, ya que la coincidencia de la red cristalina de la hidroxiapatita con otros componentes de los cálculos es de muy baja intensidad (Pinto, 1993b).

4) En el caso del ácido úrico, sin embargo, la coincidencia de sus redes cristalinas con las del oxalato cálcico es muy grande, a pesar de tener estructuras moleculares y de cristalizar en sistemas diferentes (Londsdale, 1968). Incluso dentro de los cálculos de oxalato existen cantidades variables de ácido úrico. No obstante lo anterior, su papel como promotor de la nucleación está puesto en duda (Pinto, 1993b). Del mismo modo, la presencia de cristales de urato puede provocar la precipitación de oxalato cálcico, produciendo la nefrolitiasis oxalatocálcica hiperuricosúrica (Prats, 1984).

5) Así mismo, y desde el punto de vista bioquímico y metabólico, la existencia de hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperfosfaturia, hipomagnesuria, hipocitraturia (Bergadá, Ara, 2000), y/o un déficit de vitamina A (Kancha, Anasuya, 1992), favorece la cristalización y precipitación de las sales cálcicas.

6) La presencia de ciertos oligoelementos en la orina también puede favorecer la litogénesis. Así, se ha visto que existe una relación evidente entre la presencia en la orina de hierro y cobre, la ausencia o mínima presencia en la misma de manganeso, y la formación de cálculos de oxalato cálcico. Del mismo modo, se ha observado una triple relación entre el hierro, el zinc, los carbonos orgánicos y la formación de cálculos de fosfatos, actuando el hierro como factor favorecedor de la precipitación de los mismos. En el mismo sentido, el plomo forma junto al oxalato sales de oxalato de plomo, muy insolubles (Arrabal y cols, 1987). Asimismo, el menor contenido de magnesio (Sierakowskiy, Finlayson, Landes, 1979); así como el mayor contenido de nitritos (Romero, Amat, 1992), níquel, manganeso, litio y cadmio (Hofbauer y cols, 1991), favorecen la litiasis.

7) Desde el punto de vista biológico, y tal como ya se ha comentado, otro significado promotor de la formación de cálculos es la infección urinaria por gérmenes productores de ureasa, los cuales liberan iones  $\text{NH}_4^+$  que alcalinizan la orina, y que al unirse con iones fosfato y  $\text{Mg}^{++}$  forman cristales que precipitan y dan lugar a los cálculos de estruvita. Esta litogénesis se ve aún más favorecida si la infección del tracto urinario se acompaña de algún grado de éstasis urinario (Prats, 1984; Gómiz, Alférez, 1988; Bergadá, Ara, 2000).

8) Finalmente, alteraciones anatómicas de los riñones y vías urinarias son también factores favorecedores de la precipitación de sales y la formación de cálculos en las vías urinarias (Gómiz, Alférez, 1988).

#### **6.1.4.3.- Inhibidores de la litogénesis.**

Los inhibidores de la litogénesis pueden definirse como todas aquellas sustancias que impiden o dificultan la formación de un determinado material cristalino al intervenir en una o varias etapas de su formación (Grases y cols, 1999).

Teóricamente, los inhibidores de la litogénesis también pueden actuar a nivel de la nucleación, de la agregación, o de ambos.

Así, los inhibidores de la nucleación homogénea serán aquellas sustancias capaces de unirse a las micropartículas de tamaño inferior al crítico (núcleo homogéneo), impidiendo que alcancen el tamaño crítico necesario para iniciar la formación del cálculo (Grases y cols, 1999).

Los inhibidores de la nucleación heterogénea, por su parte, serán aquellas sustancias que evitan que los posibles núcleos heterogéneos actúen como tales, ya sea porque impiden su formación o bien porque dificultan la unión con las sales que constituirán el cálculo (Grases y cols, 1999).

Los inhibidores del crecimiento cristalino son sustancias que se unen o adsorben a las superficies del cristal ya formado, impidiendo o dificultando la incorporación de nuevas unidades cristalinas al mismo y, en consecuencia, impidiendo o dificultando el proceso de crecimiento (Daudon, Jungers, 1991; Grases y cols, 1999).

En relación con los inhibidores de la agregación primaria existen muy pocos datos sobre ellos; sin embargo, puesto que este proceso consiste fundamentalmente en un tipo particular de crecimiento cristalino, presumiblemente, los inhibidores del crecimiento cristalino también actuarán como inhibidores de la agregación primaria (Grases y cols, 1992b).

Finalmente, los inhibidores de la agregación secundaria son sustancias que se adsorben sobre las superficies de los cristales, dotándolas de cargas eléctricas de idéntico signo, lo que genera repulsiones entre ellos, impidiendo o dificultando su posterior acercamiento para formar el agregado secundario (Robertson, Peacock, 1973; Grases y cols, 1999). Para lograr este efecto no es necesario cubrir toda la superficie del cristal, ya que con menos del 1% puede darse una total inhibición (Grases y cols, 1992a).

Otro mecanismo de acción de los inhibidores de la litogénesis es la de actuar como quelantes. Los quelantes se unen a los promotores de la precipitación, dando lugar a sales más solubles, con lo que reducen la sobresaturación de la orina e impiden la formación y/o el crecimiento de los núcleos (Grases, Genestar, Conte, 1988).

En la práctica, no existen inhibidores puros de una fase, puesto que todos tienen componentes inhibitorios del resto de fases.

La existencia de estas sustancias inhibidoras resulta de gran importancia y explica el hecho de que algunos individuos sean capaces de mantener solubles por encima de su “producto de solubilidad” (Kps) sustancias poco solubles capaces de cristalizar, y que ante equivalencias de sobresaturación urinaria haya pacientes que sufran nefrolitiasis y otros que no (Robertson, Peacock, Nordin, 1968; Daudon, Jungers, 1991). Además, es preciso considerar que, a pesar de que su papel en cualquier tipo de litiasis siempre puede ser importante, su presencia puede ser realmente decisiva en la etapa de la nucleación, y en aquellos casos en los que no se alcanzan sobresaturaciones demasiado elevadas, como puede ser el caso de litiasis oxalocálcicas no hipercalcémicas, litiasis úricas no hiperuricosúricas y con pH urinario cercano a 5,5, o litiasis fosfática a pH urinario cercano a 6 (Grases y cols, 1999).

Así pues, en líneas generales puede decirse que los inhibidores de la litogénesis son sustancias de naturaleza orgánica e inorgánica (Grases, Conte, 1992), de peso molecular variable (Rousaud, Barceló, 1992), que, además de aumentar el límite superior de la metaestabilidad de la solución (kpf), lo cual

retrasa el crecimiento crítico de los cristales y con ello la nucleación estable (Coe, Favus, 1989), se interponen en los lugares de crecimiento del cálculo (inhibidores del crecimiento y agregación), y/o se unen con los iones litógenos formando complejos solubles (quelantes) (Bergadá, Ara, 2000).

La orina contiene potentes inhibidores y quelantes para los cálculos de oxalato y fosfato cálcico, pero no así para los de ácido úrico, cistina y estruvita (Coe, Favus, 1989).

Los inhibidores más importantes de la litogénesis son: 1) magnesio; 2) citrato, 3) pirofosfatos; 4) fitatos; 5) glucosaminglicanos; 6) glucoproteínas (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, litostatina, osteopontina-uropontina, etc); 7) zinc; y 8) otros.

#### *1.- Magnesio.*

El magnesio actúa como un quelante, pues se une a los aniones, fundamentalmente el oxalato, y lo transforma en oxalato magnésico, mucho más soluble que el oxalato cálcico (Hallson, Rose, Sulaiman, 1982). El magnesio aumenta hasta 20 veces la solubilidad de las sales de oxalato (Giebel, 1987). De esta forma inhibe la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el fosfato cálcico (Grases, Gil, Conte, 1989).

No obstante lo anterior, una vez formado el núcleo indirectamente posee también un discreto efecto inhibidor sobre el crecimiento de los cristales, ya que como consecuencia de su acción quelante deja disponibles menos aniones para formar sales insolubles de calcio y, por tanto, la fuerza de adhesión a nivel del núcleo es también menor. En consecuencia, actúa como un inhibidor de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el fosfato cálcico, y también del crecimiento-agregación.

Su disminución en pacientes con litiasis oxalocálcica apoya y refuerza su papel como inhibidor de este tipo de litogénesis (Ibarz y cols, 1981).

## 2.- Citrato.

Citrato y fitato, son los únicos inhibidores de la cristalización actualmente comercializados para el tratamiento de la nefrolitiasis.

El déficit urinario de citrato o hipocitraturia está asociado a litiasis cálcica (Finlayson, Reid, 1978; Conte, 1989). En este sentido, Singhal y cols (1983), encuentran una disminución de la citraturia y de la magnesuria, así como un aumento de la fracción de calcio iónico, en la orina de pacientes con nefrolitiásis cálcica.

Trinchieri y cols (1992), por su parte, han encontrado mayores concentraciones de citrato en la orina de las mujeres que en la de los hombres, y asocian este hecho a la menor incidencia de litiasis cálcica observada en éstas.

El efecto del citrato sobre la litogénesis hay que atribuirlo a la combinación de tres aspectos diferentes.

Por una parte, el metabolismo celular del citrato conduce a la formación de ion  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , el cual debido a su carácter básico conduce a un consumo de  $\text{H}^+$  plasmáticos y, en consecuencia, a una disminución de su excreción urinaria, con el consiguiente aumento del pH de la orina. De esta manera, como el ácido úrico se insolubiliza con un pH de 5,5, al aumentar el pH urinario el citrato actuaría inhibiendo la nucleación homogénea del ácido úrico y también la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre cristales de ácido úrico. Debe tenerse cuidado, sin embargo, en no aumentar el pH por encima de 7,0, en cuyo caso podrían insolubilizarse diferentes fosfatos cálcicos (brushita, hidroxiapatita, etc), los cuales no sólo podrían formar cálculos por sí mismos sino que podrían actuar también como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico (Grases y cols, 1999).

El citrato actúa también como un quelante al formar complejos solubles con el calcio, con lo que disminuye la saturación de calcio iónico y la concentración de cualquier compuesto insoluble de este ion (oxalato o fosfato) en la orina (Meyer, Smith, 1975b; Kok, Papapoulos, Bijvoet, 1986; Coe, Favus,

1989; Pak, 1990; Grases y cols, 1992a; Tiselius, Fornander, Nilsson, 1993, Bergadá, Ara, 2000). De esta forma tiene un mecanismo de acción similar al del magnesio (Grases, Gil, Conte, 1989), solo que a nivel catiónico, pues al unirse al calcio disminuye la concentración de éste susceptible de combinarse con otros aniones para formar compuestos insolubles.

Finalmente, el tercer efecto del citrato sobre la litogénesis hay que atribuirlo a su efecto inhibidor de la cristalización del oxalato y fosfato cálcicos (Kok, Papapoulos, Bijvoet, 1986). De hecho, la capacidad inhibitoria del citrato sobre estas sales cálcicas por sí misma no es muy elevada; sin embargo, si consideramos que puede llegar a ser excretado por la orina en concentraciones elevadas, dicha acción inhibidora puede llegar a ser importante, sobretodo a nivel de la nucleación homogénea del fosfato cálcico, y de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el fosfato cálcico y sobre el urato monosódico (Pak, Peterson, 1986; Grases y cols, 1992b; Grases y cols, 1999).

De manera análoga al magnesio y citrato actúan también el fosfocitrato y el fluoruro (Pinto, 1993b).

### *3.- Pirofosfato.*

El pirofosfato fue el primer inhibidor identificado en orina (Fleisch, Bisaz, 1962).

Se trata de un polianión que se une a las moléculas de hidroxiapatita (Jung, Bisaz, Fleisch, 1973). De esta forma altera los ejes de cristalización, impidiendo la agregación de nuevas sales de ortofosfato cálcico y la formación de cristales de hidroxiapatita. Como resultado de todo ello disminuye la nucleación y también el número de moléculas de hidroxiapatita capaces de crecer y adherirse (Pinto, 1993b).

Asimismo, actúa también como inhibidor de la cristalización del oxalato cálcico monohidrato, disminuyendo la velocidad de crecimiento (Grases, March, 1989).

La asociación entre pirofosfato y fitato tiene un efecto sinérgico sobre la inhibición de la nucleación de cristales de brushita, en tanto que la asociación a citrato lo tiene sobre la nucleación de la hidroxiapatita (Costa-Bauzá y cols, 2003).

Las actividades inhibitoras del pirofosfato y el citrato aumentan a medida que va aumentando el pH de la orina y, por el contrario, disminuyen cuando también lo hace éste (Wilson, Werness, Smith, 1985).

#### *4.- Fitatos.*

El ácido fítico o ácido inositol hexafosfórico actúa como un inhibidor muy efectivos de la nucleación heterogénea y del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico monohidrato (Ferré, 1987; Grases, Gil, Conte, 1989; Grases, March, 1989; Grases, Kroupa, Costa-Bauzá, 1994; Grases, Costa-Bauzá, March, 1994; Grases, García-Ferragut, Costa-Bauzá, 1996; Grases y cols, 2007) de la nucleación homogénea de los cristales de fosfato cálcico (Grases y cols, 1992a), y también del crecimiento cristalino de los cristales de oxalato cálcico (Grases y cols, 1999).

Su potente actividad inhibitora puede explicarse como consecuencia de la afinidad de los grupos fosfato por el ion calcio. La fuerte adsorción de moléculas de ácido fítico sobre la superficie de núcleos y cristales de oxalato cálcico impedirá su posterior desarrollo y crecimiento. Esta acción inhibitora es potenciada por el zinc, debido a que este ion forma un complejo con el ácido fítico que facilita su adsorción sobre el oxalato (Grases y cols, 1992a).

Asimismo, se ha sugerido que los fitatos actúan también como antioxidantes, ya que los radicales libres crean un entorno favorable para el desarrollo sobre el urotelio de cristales de oxalato cálcico monohidrato, y este desarrollo queda inhibido en presencia de fitatos (Grases, García-Ferragut, Costa-Bauzá, 1998).

Tanto el citrato como el fitato pueden y se utilizan como agentes terapéuticos. La ventaja del fitato sobre el citrato es que no provoca cambios en el pH urinario, motivo por el que está especialmente indicado en aquellas situaciones en las que no es conveniente modificar el pH urinario (Pizá, Conte, 1998); y si consideramos que la capacidad inhibidora del fitato es 1000 veces superior a la del citrato (Grases, Costa-Bauza, March, 1994), son evidentes sus ventajas terapéuticas. El ácido fítico consigue una total inhibición de la cristalización del oxalato cálcico monohidrato con concentraciones tan bajas como de 1 µgr / ml (Grases, García-Ferragut, Costa-Bauza, 1996).

No obstante lo anterior, para Boess y Parent (1999), el citrato es el inhibidor natural más potente de la nucleación y crecimiento de los cristales de fosfato y oxalato cálcico.

El déficit de la excreción de fitatos se ha relacionado con el déficit de pirofosfato urinario, ya que ambos inhibidores son hidrolizados por las fosfatasas alcalinas y, por tanto, una actividad anormalmente elevada de estas enzimas producirá una elevada hidrólisis de fitato y pirofosfato que se traducirá en una excreción urinaria deficitaria. En este sentido, la vitamina A actúa como inhibidor enzimático de las fosfatasas alcalinas; por tanto, es evidente que niveles renales bajos de esta vitamina conducirán a una mayor hidrólisis de fitato y pirofosfato y, en consecuencia, a una menor excreción urinaria de los mismos (Grases y cols, 1999).

#### *5.- Glucosaminglicanos.*

Los glucosaminglicanos (o mucopolisacáridos) son heteroglicidos constituidos por unidades repetidas de diheterósidos, compuestos generalmente de un aminoazúcar (glucosamina o galactosamina), que puede estar o no sulfatado, y de un ácido urónico (ácido glucurónico o ácido idurónico). Estos glucosaminglicanos (fundamentalmente, condroitín y keratán sulfato) se encuentran unidos de forma covalente a proteínas basales, y de forma no

covalente a otro glucosaminglicano, el ácido hialurónico, constituyendo los proteoglicanos (Murray, 1997). En realidad, los proteoglicanos son un tipo particular de glucoproteínas.

Antiguamente todas estas sustancias se conocían con el nombre genérico de mucoproteínas.

Los glucosaminglicanos son polianiones capaces de unirse a cationes y policationes. Por tanto, a nivel renal además de determinar la selectividad de carga eléctrica del glomérulo (Murray, Keeley, 1997), crean una capa antiadherente a nivel del urotelio (Grases, García-Ferragut, Costa-Bauza, 1996), y son capaces de quelar y unirse al calcio para formar sales solubles con él (Grases, Genestar, Conte, 1988; Grases, Gil, Conte, 1989).

Independientemente de éstas, los glucosaminglicanos tienen otras múltiples e importantes funciones, derivadas fundamentalmente de su carácter constituyente de la sustancia fundamental de la matriz extracelular del tejido conjuntivo y sus derivados (Murray, Keeley, 1997). Parece ser que, además, actúan también en el transporte de oxalato por los hematíes (Baggio y cols, 1991; Baggio y cols, 1993).

En el organismo sano, la biosíntesis y degradación de los proteoglicanos permanece en equilibrio dinámico. Los glucosaminglicanos pueden encontrarse en la orina de forma libre, o bien de forma combinada formando los proteoglicanos. Se considera que los glucosaminglicanos urinarios libres son productos metabólicos de los proteoglicanos de diferentes tejidos, incluido el riñón, que se excretan por orina tras ser filtrados, ya que no existe constancia de que exista reabsorción ni secreción tubular de los mismos; o bien son secretados a nivel del urotelio como consecuencia del propio metabolismo celular (Grases y cols, 1999).

Los glucosaminglicanos son débiles inhibidores del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico. En cuanto a sus efectos sobre la agregación secundaria del oxalato cálcico existen datos contradictorios, ya que se han descrito efectos tanto inhibidores como promotores (Robertson, Peacock, 1973).

Sin embargo, los procesos de agregación secundaria son irrelevantes en la litiasis oxalocálcica, adquiriendo por el contrario gran importancia los fenómenos de agregación primaria. Todo parece indicar que los glucosaminglicanos tampoco ejercen ningún efecto significativo sobre la agregación primaria (Grases y cols, 1999).

Las investigaciones actuales apuntan a que los glucosaminglicanos actuarían fundamentalmente como inhibidores de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico, estabilizando las soluciones metaestables de dicha sal. También se ha demostrado que estabilizan las soluciones de ácido úrico, impidiendo su nucleación homogénea. Por tanto, si consideramos que el ácido úrico es un activo nucleante heterogéneo del oxalato cálcico lo que hacen en realidad es evitar la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el ácido úrico (Grases, Genestar, Conte, 1988; Grases, Gil, Conte, 1989; Grases, Genestar, y Conte, 1989; Nesse y cols, 1992; Grases y cols, 1999).

En general, los inhibidores que por su constitución química son macromoléculas actúan recubriendo los cristales ya formados, con lo que disminuyen el “potencial z” o lo negativizan (Pinto, 1993b).

La característica principal de los glucosaminglicanos es, como sabemos, la presencia de un disacárido que contiene un ácido urónico (gluco o idurónico) y un azúcar aminado con diferentes grados de sulfatación. Los componentes aminoglicanos de las orinas normales contienen una molécula de sulfato por cada unidad disacárida. Estos compuestos forman complejos solubles con el calcio. Sin embargo, en relación con la nefrolitiasis se ha podido comprobar no sólo que las orinas litógenas presentan concentraciones menores de glucosaminglicanos, sino que los glucosaminglicanos existentes presentan un mayor grado de sulfatación, lo cual acarrea la formación de complejos insolubles con el calcio. Por tanto, el problema es doblemente complejo (Pinto, 1993b).

Por otra parte, en condiciones normales los glucosaminglicanos crean una capa antiadherente y protectora a nivel del urotelio que evita y previene de forma eficaz la nucleación de cristales a este nivel (Grases, García-Ferragut,

Costa-Bauza, 1996). Por tanto, cualquier circunstancia que lesione o destruya dicha capa (necrosis, infecciones traumatismos, etc) favorecerá la nucleación de cristales sobre el urotelio. En este sentido, las infecciones del tracto urinario disminuyen las concentraciones urinarias de glicosaminglicanos, estando la cuantía de la disminución en relación directa con el número de gérmenes causantes de la infección (Gianotti y cols, 1989).

Para Trinchieri y cols (1992), el aumento en la excreción urinaria de glucosaminglicanos durante las dos primeras décadas de la vida podría ser una de las principales causas del escaso número de litiasis cálcicas observadas en este periodo de tiempo, a pesar de la existencia concomitante de altas concentraciones urinarias de  $\text{Ca}^{++}$ .

Cao y cols (1992), estudiaron los efectos de dos nuevos glucosaminglicanos semisintéticos en orina artificial, y los compararon con los de un análogo (pentosa polisulfato), encontrando una disminución de la velocidad de crecimiento y de la agregación de los cristales a menor concentración de la necesaria para producir los mismos efectos que con la pentosa polisulfato. Estos autores sugirieron el uso de estos glucosaminglicanos en la prevención de las recurrencias litásicas.

Así pues, y a modo de conclusión, considerando que en condiciones normales la biosíntesis y degradación de proteoglicanos permanecen en equilibrio dinámico, la evaluación global de los glucosaminglicanos urinarios puede relacionarse con la producción total de glucosaminglicanos por el organismo. De esta manera, un bajo contenido en glucosaminglicanos urinarios implicaría una síntesis total disminuida, y esto, a su vez, podría relacionarse con un uroepitelio mal protegido frente a la adhesión de partículas que podrían actuar como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico (Grases y cols, 1999).

### *6.- Glucoproteínas.*

Las glucoproteínas son proteínas unidas a carbohidratos (oligosacáridos) por enlaces glucosídicos.

Las glucoproteínas urinarias proceden fundamentalmente de las células de los túbulos renales (60-70 %) y del urotelio (5-10 %), siendo la más importante y conocida la glucoproteína de Tamm-Horsfall, aunque el número de glucoproteínas urinarias conocidas va en constante aumento.

Las glucoproteínas procedentes del urotelio provienen de la matriz extracelular del tejido conjuntivo o de las membranas celulares, y aparecen en la orina como consecuencia de los procesos de renovación del urotelio, ataques bacterianos, necrosis, o como consecuencia de heridas provocadas por la presencia de cálculos (Grases y cols, 1999). En este sentido, existen autores (Kohjimoto y cols, 2004), que plantean la hipótesis de que el daño producido en las células epiteliales por microcristales de oxalato cálcico induce en los genes que codifican las macromoléculas inhibitoras de la nefrolitiasis una mayor producción y secreción de éstas, lo que aumentaría su acción protectora frente a la formación de cálculos.

La función fisiológica de las glucoproteínas producidas y excretadas por los túbulos renales se ha estudiado ampliamente; sin embargo, todavía no se ha clarificado totalmente.

Al igual que con los glucosaminglicanos, las glucoproteínas demuestran cierta capacidad inhibitora de la cristalización del oxalato cálcico que, sin embargo, tampoco parece decisiva. Por otra parte, macroagregados de estas glicoproteínas pueden actuar también como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico, lo cual manifiesta un comportamiento más propio de un promotor que de un inhibidor de la litogénesis (Grases y cols, 1999).

Estudios recientes parecen demostrar, sin embargo, que además de cierta capacidad promotora o inhibitora de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico, la actividad fundamental de las glucoproteínas urinarias debe relacionarse

con los tres siguientes aspectos: 1) una acción antiadherente a nivel de los túbulos renales, semejante a la realizada por los glucosaminglicanos; 2) el transporte de iones a nivel de la región ascendente del asa de Henle; y 3) un mecanismo de defensa natural frente a las infecciones del tracto urinario (Grases y cols, 1999)

#### 6.1.- Proteína de Tamm-Horsfall.

Es la glucoproteína mas abundante en la orina normal, y el constituyente mayoritario de los cilindros urinarios.

La proteína de Tamm-Horsfall es una glucoproteína ácida, que presenta una subunidad de aproximadamente 78.000 D, pero que tiende a formar macroagregados de varios millones de D ( $M_r = 7 \times 10^7$  D) (Grases, Costa-Bauzá, Llobera, 1995). Se sintetiza en el asa de Henle y TCD, y con un doble papel sobre la agregación cristalina, ya que a pH urinario alto y baja tensión superficial actúa como un potente inhibidor de la agregación de los cristales de oxalato cálcico monohidrato, mientras que a pH urinario bajo (5,7) y alta tensión superficial se polimeriza, aumenta su viscosidad y disminuye su poder de inhibición de la agregación (Hess, 1991; Hess, 1992). El efecto inhibidor de la proteína de Tamm-Horsfall aumenta en presencia de citrato (Hess y cols, 2000). Para Mo y cols (2004), la proteína de Tam-Horsfall puede ser el inhibidor más potente de la cristalización de las sales de calcio, por lo que su deficiencia puede constituir una de las más importantes causas de aparición de nefrolitiasis.

En situaciones de hipercalciuria disminuye su solubilidad, hasta el punto de que puede llegar a convertirse en un importante factor promotor de la agregación de cristales. Así, se ha comprobado que añadiendo calcio algunas proteínas de Tamm-Horsfall se vuelven insolubles y promueven la agregación; sin embargo, en presencia de citrato esas mismas proteínas se convierten otra vez en inhibidoras de la agregación (Hess, 1991; Hess, 1992; Hess y cols, 2000).

Existen evidencias de la existencia de anomalías en las proteínas de Tamm-Horsfall de algunos pacientes afectos de nefrolitiasis oxalocálcica

recidivante, las cuales poseen un poder inhibitor de la agregación mucho menor de lo normal. La causa de este fenómeno es un anormal aumento de su polimerización, lo cual impide que interactúen de forma eficaz con los cristales de oxalato cálcico monohidrato (Hess, 1991; Hess y cols, 1991). Parece ser que este hecho está en relación con una alteración hereditaria a nivel de su estructura molecular, concretamente a nivel de la secuencia de aminoácidos (Lian y cols, 1977; Fernández, 1996).

Para Hess y cols (2000), el citrato parece ser el principal determinante de la cristalización de las sales de oxalato cálcico, ya que incluso el efecto promotor de la agregación de la proteína de Tamm-Horsfall anómala se convierte en inhibitor en presencia de citrato. Para ello, es necesario que el citrato se encuentre en concentraciones equimolares con el calcio.

Lynn, Shenkin y Marshall (1981), estudiaron algunos factores que influyen sobre la excreción urinaria de la glucoproteína de Tamm-Horsfall, llegando a las siguientes conclusiones: 1) la excreción de dicha glucoproteína en orina de 24 horas no está influida por el sexo, la edad, o la excreción de calcio, magnesio y sodio; 2) en sujetos que beben en respuesta a la sed, la excreción de la glucoproteína muestra una correlación positiva con el volumen de orina, pero no con la excreción de calcio, magnesio o sodio; 3) sin embargo, cuando se instaura una diuresis acuosa la cantidad de glucoproteína excretada es relativamente pequeña; 4) tras un ejercicio físico, la cantidad de glucoproteína excretada se correlaciona positivamente con el volumen de orina; sin embargo, no está influenciada por el grado de proteinuria ni por la formación de cilindros hialinos; y 5) el turnover de la glucoproteína tiene una vida media muy variable de un individuo a otro, pudiendo oscilar entre un mínimo de 3-7 y un máximo de 168 horas.

## 6.2.- Nefrocalcina.

Se trata de una glucoproteína de 14.000 D, rica en ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico, aminoácido responsable en parte de su unión al calcio.

La nefrocalcina ha sido aislada en cálculos de oxalato cálcico, y en la orina y tejido renal humanos y de ratas. Su lugar de producción parece ser los túbulos renales en su porción distal (Pinto, 1993b).

Se trata de un inhibidor de la nucleación y, sobre todo, de la agregación de los cristales de oxalato cálcico monohidrato (Hess, 1991).

Para López y cols (1986), se trataba del principal inhibidor del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico monohidrato, representando el 90% de toda la actividad inhibitoria asociada o identificada con las macromoléculas; sin embargo, hoy es un inhibidor más entre otros descubiertos posteriormente (Atmani, Lacour, Daudon, 1996).

La nefrocalcina aparece de cuatro formas distintas, llamadas A, B, C, y D (Nakagawa, Otsuki, Coe, 1989). Tiene la propiedad de unirse a la proteína de Tamm-Horsfall por puentes catiónicos divalentes, haciendo intervenir a los iones calcio. Parece que esta unión altera sus propiedades inhibitorias frente al crecimiento cristalino (López y cols, 1986).

En condiciones normales, actúa recubriendo los cristales de oxalato cargados positivamente y los transforma en partículas desprovistas de carga. De esta forma anula el "potencial z" y, por tanto, la capacidad agregante de las partículas cristalinas (Pinto, 1993b).

Al igual que en el caso anterior, la orina de algunos pacientes afectados de nefrolitiasis oxalocálcica recidivante, posee nefrocalcina en cantidades significativas, sin embargo, su estructura es defectuosa, ya que parece ser que existe una pérdida de residuos de ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico a nivel de las fracciones A, B, C, D (Nakagawa y cols, 1987). Como resultado de lo anterior, aunque es capaz de interaccionar con los cristales neoformados es incapaz, sin embargo, de inhibir el "potencial z", por lo que su poder inhibidor de la

agregación es diez veces menor que el de la nefrocalcina de los sujetos sanos (Nakagawa y cols, 1985; Hess, 1991). No obstante lo anterior, Feuchuck, Robertson y Hughes, (1992), no han encontrado diferencias entre las nefrocalcinas de sujetos sanos y litiásicos, en lo que al contenido de ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico se refiere.

### 6.3.- Litostatina.

La litostatina es una proteína sintetizada y segregada por las células acinares del páncreas exocrino, que inhibe el crecimiento de los cristales de carbonato cálcico del jugo pancreático (Verdier y cols, 1992; Verdier y cols, 1993).

Coe y Parks (1990), comunicaron que el líquido tubular de la porción delgada descendente del asa de Henle estaba sobresaturado de carbonato cálcico, lo cual hizo pensar en la posibilidad de la existencia en el riñón de un inhibidor semejante a la litostatina pancreática. Posteriormente, Verdier y cols (1992), describieron la existencia en la orina de sujetos sanos y en distintos tipos de cálculos, de una proteína con un peso molecular de 23.000 D, inmunológicamente similar a la litostatina pancreática aunque no a la nefrocalcina. Dicha proteína se localizó con técnicas de inmunohistoquímica en el citoplasma de las células epiteliales del TCP y de la porción gruesa ascendente del asa de Henle. Debido a su similitud estructural y funcional con la litostatina pancreática se la denominó litostatina renal (Verdier y cols, 1993).

Berland y Dussol (1993), han demostrado que el carbonato cálcico es un promotor de la nucleación heterogénea de cristales de oxalato cálcico. Por tanto, la litostatina renal en realidad lo que haría es inhibir la nucleación heterogénea del oxalato cálcico a través de la inhibición de la formación y crecimiento de los cristales de carbonato cálcico (Geider y cols, 1996).

Un defecto en la actividad de la litostatina renal podría permitir el crecimiento de los cristales de carbonato cálcico en la rama descendente del asa de Henle, lo cual explicaría la presencia de calcita en algunos cálculos renales.

#### 6.4.- Osteopontina-Uropontina.

La uropontina es una proteína inhibidora del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico (Shiraga y cols, 1992), con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de otras proteínas “pontinas” de hueso, plasma, leche y células. En este sentido, la osteopontina es una lipoproteína fosforilada (Franzen, Heinegard, 1985).

Khori y cols (1993b), han demostrado la presencia del RNAm de la osteopontina en las células de la rama ascendente del asa de Henle y del TCD, motivo por el que se la llama también uropontina. Estos autores han comprobado que su expresión aumenta en un modelo experimental con ratas en las que se ha inducido la formación de cálculos con ácido glioxílico.

La uropontina también es una proteína con una composición en aminoácidos y un peso molecular diferentes a la nefrocalcina. Forma parte de la familia de proteínas ricas en ácido aspártico, las cuales se encuentran íntimamente asociadas a los procesos de mineralización de los tejidos de distintos organismos (Nomura y cols, 1988).

La acción inhibidora de la uropontina-osteopontina es potenciada por el citrato (Qiu y cols, 2004). En este sentido, Huang y col (2003), tras analizar y comparar diversos parámetros urinarios entre un grupo de pacientes con nefrolitiasis oxalocálcica y un grupo de sujetos sanos, encontraron que la principal diferencia entre ambos grupos estaba constituida por la existencia de una hiperoxaluria e hipocitraturia asociada a bajos niveles de osteopontina en el grupo de pacientes con nefrolitiasis oxalocálcica.

Así mismo, estudios recientes (Kumar y cols, 2003; Khan, 2004; Kohjimoto y cols, 2004; Khan y Kok, 2005), apuntan a que la uropontina, al igual

que otras macromoléculas, impide la adhesión de los cristales de oxalato cálcico a las células epiteliales del túbulo renal, dificultando así la cascada de la formación de la nucleación.

#### 6.5.- Otras glicoproteínas.

Atmani y cols (1993), aislaron en la orina de sujetos sanos un potente inhibidor de la cristalización oxalocálcica, que posteriormente resultó ser una glicoproteína rica en ácido úronico, con un PM de aproximadamente 35.000 D. Su contenido en carbohidratos representó el 8,5 % del peso molecular. Asimismo, el ácido glutámico y el ácido aspártico representaron el 24 % del total de aminoácidos, siendo rica también en glicina y valina. El análisis parcial de la secuencia de aminoácidos ha mostrado cierta homogeneidad con el inhibidor inter- $\alpha$ -tripsina, aunque son moléculas diferentes (Atmani, Lacour, Daudon, 1996).

Asimismo, se ha visto que la actividad inhibidora de la glicoproteína de la orina de los pacientes con nefrolitiasis oxalocálcica es mucho menor que la de la orina de sujetos sanos. El análisis estructural del contenido en carbohidratos y aminoácidos de ambas glicoproteínas muestra algunas diferencias entre ambas, siendo la principal la disminución del contenido de ácido siálico de la glicoproteína de los pacientes con nefrolitiasis (Atmani y cols, 1994).

Así pues, la orina parece ser que contiene varias macromoléculas pertenecientes a la superfamilia del inhibidor inter- $\alpha$ -tripsina, las cuales actúan como potentes inhibidores de la cristalización del oxalato cálcico (Atmani, Lacour, Daudon, 1996).

#### 7.- Zinc.

Respecto al papel del zinc como inhibidor de la litogénesis existe cierta controversia al respecto. Así, mientras unos autores observan un aumento de su

excreción urinaria en litiasicos, otros, por el contrario, observan una disminución de los niveles plasmáticos y urinarios (Cohanin y Yendt, 1975; Rangnekar, Gaur, 1993; Grases, Söhnel, 1993), relacionando esta disminución con la existencia de un déficit de glucosaminglicanos en la orina.

El papel del zinc como inhibidor de la litogénesis estaría relacionado con su acción sobre la regeneración de los epitelios. Esta acción parece ser que se produce en sinergia con la vitamina A (Coleman, 1992), en cuya biosíntesis participan metaloenzimas, como la alcohol-deshidrogenasa, que contienen zinc en su estructura, las cuales catalizan la transformación del retinol en retinal (Grases y cols, 1999). De esta forma, el zinc actuaría como un coadyuvante de la vitamina A en su papel de catalizador de la síntesis de glucosaminglicanos y glucoproteínas (Grases, Söhnel, 1993).

Si recordamos que los glucosaminoglicanos y las glicoproteínas desempeñan un importante papel en la protección de los epitelios renales al actuar como antiadherentes que evitan que partículas sólidas puedan anidar sobre los mismos y generen cálculos renales, podremos relacionar el déficit de zinc con el desarrollo de cálculos renales papilares (Grases y cols, 1995), y comprender el posible papel del zinc como inhibidor de la litogénesis, a pesar de que aparentemente no tenga ninguna acción directa sobre la génesis de cristales de oxalato cálcico (Grases y cols, 1993).

Para Muñoz (2004), sin embargo, la presencia de  $Zn^{++}$  en la orina no tiene ninguna influencia significativa sobre la cristalización de oxalato cálcico.

#### 8.- Otros.

Otras sustancias consideradas también como inhibidores de la nucleación, y/o agregación de cristales son:  $\alpha$ 1-microglobulina (Tardivel y cols, 1999), alanina, urea, sulfato, lactato, cobre, hierro, adenina, RNA, ciertos coloides (Williams, 1978; Gómiz, Alférez, 1988), y proteína matriz-cristal, derivada de la protrombina (Atmani, Lacour, Daudon, 1996) y conocida

actualmente con el nombre de “fragmento 1+2 de la protrombina urinaria” o “protrombina urinaria F1” (Kumar, Farell y Lieske, 2003; Kohjimoto y cols, 2004; Khan y Kok, 2005), etc.

Las moléculas con estructura similar a la del RNA actúan de manera análoga a la nefrocalcina, constituyendo aproximadamente el 50 % de la capacidad inhibitoria (Pinto, 1993b).

Okuyama, Yamaguchi y Yachiku (2003), han comunicado recientemente la identificación de una proteína urinaria de 35.000 D, con una cadena lateral de 20.000 D, idéntica a la bikunina. Se trata de una serpina, que parece ser segregada principalmente en los túbulos proximales y en la porción gruesa descendente del asa de Henle, y que previene la cristalización del oxalato cálcico *in vitro*. Posteriormente, otros autores han comunicado esta acción inhibitoria también “*in vivo*” (Khan, 2004), y la han denominado “tripsina urinaria inhibitoria” (Kobayashi, 2006).

Asimismo, resulta interesante el papel de la vitamina A en la nefrolitiasis como inhibidor enzimático de las fosfatasa alcalinas, contribuyendo de esta manera a aumentar la excreción urinaria de pirofosfato y fitato, además de actuar estimulando la síntesis de glucosaminglicanos y glucoproteínas (Grases y cols, 1999), como ya se ha comentado anteriormente. En este sentido, el déficit de vitamina A se ha relacionado con la aparición de cálculos renales en animales de experimentación (Kancha, Anasuya, 1992).

El catión  $Fe^{+3}$ , por su parte, parece tener una alta capacidad intrínseca para inhibir el crecimiento de oxalato cálcico en concentraciones fisiológicas; sin embargo, es probable que no pueda actuar como tal en presencia de concentraciones urinarias fisiológicas de citrato, dado el efecto negativo observado sobre la inhibición en mezclas de citrato y  $Fe^{+3}$ , debido a la formación de complejos solubles sin capacidad inhibitoria (Muñoz, 2004).

Finalmente, el ácido eicosapentanoico, muy abundante en los aceites de pescado, parece comportarse como un inhibidor de la litogénesis, ya que reduce la oxaluria (Assimos, 2000). En este sentido, se ha visto que los

esquimales, grandes consumidores del mismo, no presentan nefrolitiasis (Lancina 2002).

A modo de resumen, puede decirse que los inhibidores más importantes del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico son los glucosaminglicanos, la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall, mientras que los principales inhibidores del crecimiento de los cristales de fosfato cálcico son el citrato, el pirofosfato y el magnesio (Hennekin y cols, 1993; Bergadá, Ara, 2000). En cuanto a los quelantes, los más importantes son el magnesio para el oxalato y el citrato para el calcio (Bergadá, Ara, 2000).

Así pues, en condiciones normales el calcio, el oxalato y el fosfato urinarios forman con los inhibidores presentes en la orina diversos complejos solubles estables. Como resultado de ello sus actividades como iones libres son considerablemente menores que sus concentraciones químicas. La disminución de los inhibidores puede aumentar la actividad iónica de los mismos y hacer que pasen de una zona de saturación estable a otra menos estable, sin que para ello sea necesario que se hayan modificado sus concentraciones urinarias (Coe, Favus, 1989).

Hay datos sugestivos sobre la menor presencia de este tipo de sustancias en las orinas litiasicas, pero sólo excepcionalmente se ha demostrado una carencia total (Prats, 1984). En este sentido, Akinci y cols (1991), encuentran una disminución de inhibidores del tipo del citrato, magnesio, glucosaminglicanos y pirofosfato en aproximadamente el 48 % de las litiasis, y en el 50 % de las recurrencias, no observando correlación entre sexo, edad y actividad litiasica. Este déficit de inhibidores correspondería a hipocitraturia en el 46 % de los casos, a hipomagnesuria en el 24 %, a hipopirofosfaturia en el 11 %, y a déficit de glucosaminglicanos en el 2,7 %. Por todo ello, estos autores recomiendan la determinación rutinaria de la citraturia y magnesuria en todo paciente nefrolitiásico, siendo opcional la determinación opcional de pirofosfatos, y no siendo necesaria la determinación de glucosaminglicanos.

## 6.2.- ASPECTOS METABÓLICOS DE LA LITOGÉNESIS.

La sobresaturación de la orina es debida muchas veces a la hiperexcreción de constituyentes urinarios relativamente insolubles. Dichas hiperexcreciones puede ser secundarias a la existencia de trastornos metabólicos, generales o renales, que en muchas ocasiones pueden detectarse y diferenciarse a través del simple análisis químico del suero y orina. El reconocimiento de dichos trastornos es fundamental para establecer un diagnóstico, una profilaxis y, en último caso, un tratamiento adecuados.

En otras ocasiones, no existe sobresaturación propiamente dicha de la orina, y es la falta de inhibidores la responsable de la nucleación, crecimiento y/o agregación. Esta situación es posible debido a que la orina es por sí misma una solución metaestable de sales minerales.

Mientras que los mecanismos fisiopatológicos de la litogénesis de los cálculos de ácido úrico, fosfato amónico magnésico y cistina son relativamente bien conocidos, no sucede lo mismo con la de los cálculos cálcicos (Lancina, 1999).

### 6.2.1.- NEFROLITIASIS CÁLCICA.

El organismo humano contiene alrededor de 1.100 gr (27,5 moles) de calcio (1,5 % del peso corporal), de los cuales aproximadamente el 99 % se encuentra en el esqueleto, encontrándose en el líquido intracelular el 1 %, y en el extracelular el 0,1 % (Ganong, 1990; Guyton, Hall, 2000). Por tanto, el hueso actúa como un gran reservorio para el almacenamiento de calcio, y también como fuente del mismo cuando su concentración en el líquido extracelular tiende a descender.

En plasma, el calcio tiene unas concentraciones que oscilan alrededor de 9,5-10,5 mg / dl. Alrededor del 50 % del calcio plasmático se encuentra ionizado, que es la forma biológicamente activa a nivel de las membranas

celulares. El resto está unido a las proteínas plasmáticas (alrededor del 40 %), o bien circula formando complejos con diferentes aniones (fosfato, citrato, bicarbonato), en forma no iónica (10 %) (Montoliu, 1988).

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de  $H^+$  pueden influir en el grado de unión del  $Ca^{++}$  a las proteínas plasmáticas. Así, en la acidosis la cantidad de  $Ca^{++}$  unido a las proteínas plasmáticas disminuye, mientras que en la alcalosis, por el contrario, aumenta. Así pues, los pacientes con alcalosis están más predispuestos a sufrir tetanias hipocalcémicas.

Como sucede con otras sustancias orgánicas, la ingesta de  $Ca^{++}$  debe equilibrarse a largo plazo con sus pérdidas netas. Sin embargo, a diferencia de otros iones, como el  $Na^+$  o el  $Cl^-$ , gran parte de la excreción de  $Ca^{++}$  se produce en el intestino. En condiciones normales, sólo el 10 % del  $Ca^{++}$  ingerido es absorbido en el intestino, mientras que el resto se excreta por las heces. En determinadas circunstancias, la excreción fecal de  $Ca^{++}$  puede superar a la cantidad ingerida, ya que también es posible una secreción de  $Ca^{++}$  hacia la luz intestinal. Por tanto, el aparato gastrointestinal y los mecanismos reguladores que influyen en la absorción intestinal del  $Ca^{++}$  desempeñan un importante papel en la homeostasis de este elemento.

El calcio óseo y el plasmático están en equilibrio, siendo ambos fácilmente intercambiables. Uno de los reguladores más importantes de su captación y liberación por el hueso es la paratohormona (PTH). Cuando la concentración extracelular de  $Ca^{++}$  iónico disminuye por debajo de los límites normales, la hipocalcemia estimula directamente a las glándulas paratiroides para que aumenten la secreción de PTH, la cual actuará directamente sobre los huesos favoreciendo su reabsorción, lo que, a su vez, hará que lleguen grandes cantidades de  $Ca^{++}$  al líquido extracelular para normalizar la concentración del mismo. Por el contrario, cuando la concentración extracelular de  $Ca^{++}$  iónico aumenta, la secreción de PTH disminuye, y cesa casi por completo la reabsorción ósea, mientras que el exceso de  $Ca^{++}$  se deposita en los huesos. Por tanto, la regulación cotidiana de la concentración del  $Ca^{++}$  iónico está mediada, en gran

medida, por el efecto de la PTH sobre la reabsorción ósea. Sin embargo, los huesos no constituyen una fuente inagotable de  $\text{Ca}^{++}$ , por lo que a largo plazo la ingesta debe equilibrarse con la excreción gastrointestinal y renal.

El regulador más importante de la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  en ambos lugares es la PTH. Así, la PTH regula la concentración plasmática de  $\text{Ca}^{++}$  a través de tres efectos principales: 1) estimulando la reabsorción ósea; 2) estimulando la activación de la vitamina D que, a su vez, incrementará la reabsorción intestinal de  $\text{Ca}^{++}$ ; y 3) aumentando directamente la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  en los túbulos renales.

La litiasis cálcica es el tipo más frecuente de nefrolitiasis, siendo varios los factores responsables de su formación y crecimiento, aunque el más común es la sobresaturación de la orina por sales cálcicas en relación con una hipercalciuria, secundaria o no a hipercalcemia (Prats, 1984; Bergadá, Ara, 2000), dependiendo de que el trastorno que origine la hipercalciuria sea general o local, respectivamente.

No obstante lo anterior, la litiasis renal cálcica también puede darse en situaciones de normocalciuria que se asocian a hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia, y/o hipomagnesuria, e incluso cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada litiasis cálcica idiopática. Es frecuente que en un mismo paciente coexistan varias anomalías de las citadas (Bergadá, Ara, 2000).

Así pues, la hipercalciuria e hiperoxaluria, asociadas o no al déficit de ciertos inhibidores de la litogénesis, inducen la precipitación o nucleación de las sales de oxalato cálcico. La hiperuricosuria, a su vez, induce la nucleación heterogénea y bloquea la acción inhibidora de las macromoléculas poliónicas, la hipocitraturia disminuye la formación de complejos solubles con el calcio y desciende la actividad inhibidora sobre el oxalato cálcico y, finalmente, la hipomagnesuria aumenta la precipitación de oxalato y desciende el pH urinario. En la litiasis fosfato cálcica predomina la hipercalciuria y el pH urinario alcalino (Murayama, Tagucho, 1993).

En los casos de nucleación heterogénea, la génesis de los cálculos de oxalato cálcico es sedimentaria ya que, puesto que los contenidos urinarios de oxalato y calcio no son suficientes para justificar la formación de cristales de oxalato cálcico, es necesario la existencia de promotores (nucleantes) heterogéneos de dicha formación, entre los que cabe mencionar los detritus orgánicos, el fosfato cálcico (para valores de  $\text{pH} \geq 6$ ), y el ácido úrico (para valores de  $\text{pH} < 5,5$ ) (Bergadá, Ara, 2000).

#### **6.2.1.1.- Nefrolitiasis cálcica hipercalcúrica.**

Se define como hipercalcúria una excreción de calcio en orina de 24 horas superior a 300 mg en el varón, y a 250 mg en la mujer (Gómiz, Alférez, 1988; Bergadá, Ara, 2000), lo que viene a ser más o menos equivalente a una excreción urinaria superior a 4 mg / kg / día (Rousaud, Barceló, 1992).

Es el hallazgo más frecuente en la orina de los pacientes litiásicos (Tiselius, 1989; Conte, 1989; Wong y cols, 1992), aunque una determinación aislada tiene escaso valor fisiopatológico, debido a las variaciones resultantes del hábito alimentario, la edad, el sexo, la época del año, etc (Ruiz, Bernshtam, Pinto, 1983; Pinto, 1993d).

La hipercalcúria puede obedecer a un trastorno general, en cuyo caso se acompaña de hipercalcemia, o a un trastorno renal, cursando entonces con normocalcemia.

##### **6.2.1.1.1.- Hipercalcúria con normocalcemia.**

Analíticamente, este tipo de hipercalcúria se caracteriza por un aumento de la excreción urinaria de calcio con cifras de calcio plasmático normales.

Aunque el 40 % de los enfermos formadores de cálculos no presentan alteración alguna y el diagnóstico queda integrado en las formas idiopáticas sin

identidad clara, la excreción aumentada de calcio por la orina se observa en diversas situaciones clínicas.

### *1.- Hiper calciuria idiopática.*

En los países industrializados es la causa más frecuente de litiasis renal, siendo responsable del 70-80 % de los casos de hiper calciuria. Los cálculos se componen casi exclusivamente de oxalato cálcico, si bien el fosfato cálcico también puede formar parte de su composición (Coe, Favus, 1989; Bergadá Ara, 2000).

La hiper calciuria idiopática tiende a ser familiar, es más frecuente en varones que en mujeres, y el primer episodio litiasico suele ocurrir durante la tercera década de la vida. El patrón de herencia es compatible con una transmisión autosómica dominante (Pak y cols, 1981a), si bien se han descrito formas de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Estas formas son distintas fenotípicamente a las primeras y se acompañan de insuficiencia renal, aumento de pérdida renal de fosfatos y raquitismo (enfermedad de Dent) (Bergadá Ara, 2000).

Los cálculos de oxalato cálcico por hiper calciuria idiopática pueden dar lugar a una forma de acidosis tubular renal incompleta, que cursa sin acidosis sistémica pero en la cual los riñones son incapaces de disminuir el pH urinario por debajo de 5,5 después de recibir una carga oral de algún ácido del tipo del cloruro amónico. Algunos pacientes con este trastorno forman cálculos de fosfato cálcico debido al bajo contenido de citrato en su orina y a la producción de una orina anormalmente alcalina (Coe, Favus, 1989).

La hiper calciuria idiopática se puede dividir en absorbtiva o renal, dependiendo de que la anomalía básica sea una hiper absorción intestinal o una disminución de la reabsorción renal de calcio.

### 1.- Hiper calciuria idiopática absor tiva.

Es la forma de hiper calciuria más frecuente, caracterizándose por un aumento de la absorción intestinal de calcio, mediado por mecanismos no bien conocidos. Se han sugerido como mecanismos implicados un trastorno intrínseco del epitelio intestinal, un exceso de 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D), o un aumento en el número de receptores a la vitamina D. Este aumento de la absorción intestinal de calcio supone un mínima hiper calcemia postprandial transitoria que, sin embargo, es suficiente para inhibir a la PTH. A nivel renal, esta inhibición de la PTH se traduce en un aumento del calcio filtrado y en una disminución de su reabsorción tubular, lo cual determina, a su vez, la hiper calciuria.

Paralelamente, estos pacientes presentan una disminución de la densidad ósea vertebral, una ligera disminución de la fosforemia (Coe, Favus, 1989), y un aumento de la excreción urinaria de magnesio (Martínez y cols, 1985).

### 2.- Hiper calciuria idiopática renal.

Es una entidad muy poco frecuente, caracterizada por una disminución de la reabsorción de calcio a nivel tubular renal, lo cual determina la hiper calciuria. Como consecuencia de ésta se produce una ligera disminución del calcio plasmático que estimula la PTH induciendo un hiperparatiroidismo secundario (Coe, Favus, 1989).

Para diferenciar ambos tipos de hiper calciuria se determina el calcio urinario después de seguir durante 5 días una dieta que contenga 400 mg / día de calcio y 100 mEq / día de sodio. Si con esta dieta la hiper calciuria se corrige se trata del tipo absor tivo; si, por el contrario, persisten niveles elevados, la hiper calciuria es de tipo renal (Bergadá, Ara, 2000).

La profilaxis y el tratamiento de las hipercalciurias tienen varias posibilidades:

Así, la administración de tiazidas disminuye la hipercalciuria y restaura a la normalidad los niveles plasmáticos de PTH (Prats, 1984, Coe, Favus, 1989).

La cáscara de arroz también disminuye la calciuria, aunque simultáneamente aumenta la excreción urinaria de oxalato y fosfato, por lo que el resultado final es un limitado efecto preventivo de la litogénesis (Ebisuno y cols, 1991).

Las dietas ricas en aceites de pescado rico en ácido eicosapentanoico disminuyen la calciuria, debido a su acción inhibitoria sobre las prostaglandinas dienóicas (Buck, Davies, Hamson, 1991).

Hirayama y cols (1993), utilizando extractos de cierto tipo de algas en ratas observaron hipocalciuria, hipercitraturia y aumento de la diuresis, concluyendo que dichos extractos resultarían útiles en la prevención de las recurrencias de la litiasis oxalocálcica.

Finalmente, Grases y cols (2000), administración alimentos con alto contenido en fitatos obtienen un efecto inhibitor sobre la litiasis oxalocálcica.

## *2.- Acidosis renal tubular distal.*

Tanto la forma hereditaria como la esporádica idiopática son causa de nefrocalcinosis papilar y de litiasis renal (Barredá, Ara, 2000), pudiendo asociar también raquitismo u osteomalacia (Coe, Favus, 1989). La forma adquirida por otros procesos patológicos y la forma proximal no forman cálculos (Bergadá, Ara, 2000).

Al parecer el defecto en esta enfermedad reside en la disminución de la secreción de  $H^+$  a nivel del TCD, motivo por el que no puede crearse un gradiente de pH normal entre la orina y la sangre, lo que conduce a una acidosis metabólica hiperclorémica y a una orina alcalina, con un pH persistentemente elevado por encima de 5,5 - 6,0 (Coe, Favus, 1989). Así, tras la administración oral de 1,9

mmol / kg de cloruro amónico ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) el pH urinario no desciende por debajo de 5,5.

Además de la alcalinidad, la orina presenta una disminución de la acidez titulable, de las concentraciones de ion amonio ( $\text{NH}_4$ ), y de la citraturia. Los  $\text{H}^+$  son retenidos, mientras que el  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  se pierden por la orina.

Los cálculos de la acidosis renal tubular distal se componen principalmente de fosfato cálcico, y son el resultado de la combinación de la hipercalciuria, el pH urinario alcalino, baja citraturia, y elevada excreción urinaria de fosfato.

En su evolución no es infrecuente la nefrocalcinosis y la instauración de una insuficiencia renal progresiva (Bergadá, Ara, 2000).

### *3.- Otras causas de hipercalciuria con normocalcemia.*

Otros procesos que cursan con hipercalciuria normocalcémica son la espongirosis renal o enfermedad de Cacchi-Ricci (Gómiz, Alférez, 1988), caracterizada por la presencia de dilataciones en los túbulos colectores renales que afectan total o parcialmente a las papilas y/o pirámides de uno o ambos riñones; y la administración de diuréticos del tipo de la furosemida (Bergadá, Ara, 2000).

#### 6.2.1.1.2.- Hipercalciuria con hipercalcemia.

La causa más frecuente de nefrolitiasis asociada a hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, responsable del 5 % de todos los pacientes litiasicos. Los cálculos suelen ser de oxalato cálcico o de hidroxipatita (Bergadá, Ara, 2000). Esta entidad es más frecuente en el sexo femenino, y se diagnostica por la presencia de hipercalcemia, hipercalciuria e hipofosforemia, asociados a valores altos de PTH.

Otros trastornos que pueden causar hipercalcemia e hipercalciuria son: metástasis óseas, mieloma múltiple, linfomas, leucemias, intoxicación por vitamina D, sarcoidosis, inmovilización prolongada, síndrome leche-alcalinos, hipertiroidismo, enfermedad ósea de Paget, síndrome de Cushing, e insuficiencia suprarrenal (Gómiz, Alférez, 1988; Bergadá, Ara, 2000).

Por otra parte, se ha observado que en estos pacientes existe un marcado aumento de la fracción de absorción del calcio de la dieta, aumentando su excreción urinaria si la ingesta se eleva. Este fenómeno no ocurre en el sujeto normal, en que con variaciones amplias en la ingesta cálcica su excreción urinaria fluctúa entre pequeños límites (Prats, 1984).

#### **6.2.1.2.- Nefrolitiasis cálcica normocalciúrica.**

Un 40-50 % de los cálculos de calcio no van asociados a hipercalciuria (Prats, 1984), aunque sí a otras alteraciones metabólicas, tales como hiperuricosuria, hiperfosfaturia, hiperoxaluria, hipocitraturia y/o hipomagnesuria

##### **6.2.1.2.1.- Hiperuricosuria o hiperuricuria.**

Se define como hiperuricosuria una excreción de ácido úrico en orina de 24 horas superior a 800 mg en el varón, y a 750 mg en la mujer (Bergadá, Ara, 2000).

Aproximadamente entre el 12 y el 30 % de los enfermos formadores de cálculos de oxalato cálcico son hiperuricosúricos (Tiselius, 1989; Perrone y cols, 1992, Arrabal, Castillo, Guerrero, 1993), debido fundamentalmente al consumo excesivo de proteínas y purinas procedentes de la ingesta de carne, pescado y aves (Coe, Favus, 1989). Esto provoca una mayor síntesis de ácido úrico y la excreción de una orina con un pH excesivamente ácido que favorece la presencia de la forma no disociada de ácido úrico, no siendo raro, además, que la

hiperuricemia coexista con otras alteraciones metabólicas, tales como hipercalciuria (Conte y cols, 1989) y/o hiperoxaluria (Ibarz, Arquillue, 1979).

Una de las características de este tipo de litiasis es su alto índice de recidivas (Bergadá, Ara, 2000).

La excreción aumentada de ácido úrico por la orina desempeña un doble papel en la litogénesis. Por una parte actúa como elemento inductor, catalizador y reaccionante de sí mismo, dando lugar a la formación de cálculos puros de ácido úrico; y por la otra actúa como un nucleante heterogéneo sobre otros componentes de la orina, tales como el oxalato y el fosfato cálcicos.

La estructura cristalina del ácido úrico y urato sódico es similar a la del oxalato cálcico hasta en un 65 % (Lonsdale, 1968), circunstancia que permite la nucleación heterogénea y el crecimiento epiaxial de cristales de oxalato cálcico sobre un núcleo de ácido úrico no disociado (Pak, Arnold, 1975; Coe, Favus, 1989).

La hiperuricosuria también puede adsorber una parte de los inhibidores de la cristalización del oxalato cálcico y colaborar por este mecanismo a la formación de litiasis cálcicas. En este sentido, Conte y cols (1989), encuentran una menor concentración de glucosaminglicanos en la orina de estos enfermos.

Asimismo, Grases y Conte (1992), encuentran que la nucleación heterogénea del oxalato cálcico sobre el ácido úrico está favorecida si coinciden una orina ácida y una disminución de glucosaminglicanos. De este modo, cualquier alteración de la pared que curse con una disminución de los glucosaminglicanos del epitelio de la papila renal favorecerá el depósito de cristales.

Igualmente, la existencia de cavidades renales facilitaría la sedimentación y el crecimiento de cristales de ácido úrico al disminuir la eficacia urodinámica, posibilitando de esta forma la génesis de cálculos renales sin puntos de unión con el epitelio, es decir, no papilares. Sin embargo, Grover, Ryall, y Marshall (1992), no apoyan lo anterior, ya que no encontraron un aumento de

incidencia de litiasis después de extraer los glucosaminglicanos del epitelio papilar.

Abdel-Halim, A1-Sibaa, y Baghlaf (1993), tras clasificar los cálculos no infecciosos según su composición, de acuerdo con el porcentaje de iones detectables, encuentran que existe una mayor relación entre los iones úrico – oxalato que entre los iones úrico – fosfato, y oxalato – fosfato, y sugieren que el proceso de litogénesis puede estar iniciado por la primera asociación.

La importancia de la hiperuricosuria en la litogénesis cálcica se pone de manifiesto clínicamente al existir una disminución de la actividad metabólica cuando se trata a estos pacientes con alopurinol (Prats, 1984).

#### 6.2.1.2.2.- Hiperfosfaturia.

El fósforo plasmático está compuesto por fosfolípidos, ésteres de fosfato y fósforo inorgánico. De todos ellos, únicamente el fósforo inorgánico es quien se encuentra bajo control homeostático (Torres, 2000).

Entre el 80 y 85 % del fósforo inorgánico filtrado se reabsorbe normalmente en el TCP. Dicha reabsorción se realiza a través de un transportador específico sodio-dependiente (Rodríguez-Soriano, Poch, 2000).

La excreción de fósforo por los riñones está controlada fundamentalmente por un mecanismo de exceso de flujo, ya que los túbulos renales tienen un transporte máximo de reabsorción de fosfato de alrededor de 0,1 mmol / min. Cuando la cantidad de fosfato presente en el filtrado glomerular es inferior se reabsorbe todo el fosfato filtrado; sin embargo, cuando la cantidad es superior el exceso se excreta. Por tanto, el fosfato comienza a aparecer en la orina cuando su concentración en el líquido extracelular supera un umbral que oscila alrededor de 0,8 mmol / l, equivalente a una sobrecarga tubular de fosfato de 0,1 mmol / min. Este mecanismo de adaptación renal es independiente de la PTH y muy eficiente, siempre que la sobrecarga de fósforo no sea masiva. Así, una elevación de la ingesta de fósforo 2-3 veces lo normal no produce

hiperfosforemia (Torres, 2000). Como muchas personas ingieren grandes cantidades de fosfato con los productos lácteos y la carne, la concentración de fosfatos suele mantenerse por encima de 1 mmol / l, nivel que conlleva una excreción continua hacia la orina. Así pues, la excreción renal de fosfato está estrechamente ligada a su ingesta.

Los cambios de la reabsorción tubular de fosfatos pueden influir también en su excreción. Por ejemplo, una dieta pobre en fósforo puede, con el tiempo, aumentar el transporte reabsortivo máximo de fosfatos, reduciendo así su tendencia a pasar a la orina.

No obstante lo anterior, la PTH puede desempeñar también un importante papel en la regulación de la concentración plasmática y urinaria de fosfato, actuando de dos formas: 1) favoreciendo la reabsorción ósea, lo que hace que pase al líquido extracelular gran cantidad de fosfato procedente de los huesos; y 2) disminuyendo la permeabilidad y, por tanto, el transporte de fosforo inorgánico a través de la membrana luminal, por lo que una gran proporción de fosfato tubular se pierde por la orina. De esta forma, siempre que aumenta la PTH plasmática disminuye la reabsorción de fosfato tubular y aumenta la cantidad excretada. De alguna manera existe, por tanto, una interrelación entre el fosfato, calcio, sodio, y magnesio (Pinto, 1993d).

Las hiperfosfaturias de origen tubular renal están causadas por una disminución de la reabsorción de fosfato, y se observan tanto en estados de hiperparatiroidismo, primario y secundario, como en estados de disfunción específica del transporte tubular de fosfato, tales como el síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, osteomalacia oncogénica, y postransplante renal (Torres, 2000; Rodríguez-Soriano, Poch, 2000).

Se define como hiperfosfaturia la excreción de fosfato inorgánico en orina de 24 horas superior a 900 mg en el varón, y a 1.300 mg en la mujer (Bergadá, Ara, 2000).

La hiperfosfaturia asociada a un aumento del pH urinario puede dar lugar a la precipitación de sales fosfocálcicas, que actuarían como nucleantes heterogéneos del oxalato cálcico (Finlayson, Reid, 1978; Berg, Tiselius, 1986).

#### 6.2.1.2.3.- Hiperoxaluria.

Se define como hiperoxaluria la excreción de más de 40 mg de oxalato en orina de 24 horas (Gómiz, Alférez, 1988; Bergadá, Ara, 2000).

El ácido oxálico (HOOC-COOH) es un producto final del metabolismo sin utilidad biológica conocida. Se trata de un ácido dicarboxílico fuerte, con gran afinidad por los cationes divalentes como el  $\text{Ca}^{++}$  o  $\text{Mg}^{++}$ , muy soluble en agua, y que cristaliza en forma dihidratada, aunque pierde el agua a 100°C (Pinto, 1993e).

Su importancia clínica viene dada por su capacidad para formar sales solubles o insolubles, dependiendo del catión al que se una. A pH fisiológico el  $\text{Ca}^{++}$  y el  $\text{Mg}^{++}$  compiten entre sí por unirse al ácido oxálico, con la diferencia de que la sal magnésica es muy soluble en tanto que la cálcica es totalmente insoluble, debido a que es de fuerte unión iónica, lo cual le proporciona una marcada insolubilidad y la tendencia a la formación de cálculos (Desmars, Tawashi, 1973; Prats, 1984).

El ácido oxálico también puede unirse al  $\text{Na}^+$  y al  $\text{K}^+$  y formar sales solubles con ellos (Desmars, Tawashi, 1973).

El organismo humano no metaboliza el oxalato, por lo que una vez formado y circulando por el plasma se elimina fundamentalmente por vía renal.

De los 26 mg de oxalato / 24 h eliminados generalmente por la orina alrededor de 8-10 mg provienen de la dieta, siendo el resto de síntesis endógena (Pinto, 1993e).

Dos tercios de las litiasis están producidas por cálculos que contienen oxalato en forma de oxalato cálcico o mezclado con otros constituyentes. Los datos clínicos indican que con frecuencia la orina de estos enfermos está sobresaturada de oxalato cálcico (Prats, 1984); aunque existe un número elevado

de estos pacientes que eliminan una cantidad normal de oxalato por la orina, siendo en estos casos la precipitación debida a: 1) la disminución del citrato urinario; 2) el aumento del cociente urinario calcio / magnesio, y/o 3) la falta de pirofosfatos (Bergadá, Ara, 2000).

En la nucleación de los cálculos de oxalato cálcico el nivel de oxaluria es 10 veces más importante que la cantidad de calcio, fosfato o ácido úrico que pueda existir en la orina (Pinto, 1993d). A pH neutro o alcalino, la solubilidad del oxalato cálcico en la orina es de tan sólo 0,67 mg / dl, por lo que puede precipitar y alterar la luz de los túbulos renales y las uniones intercelulares, ocasionando la muerte de células próximas al lugar donde ocurre la cristalización. Cuando la oxalemia es muy elevada, el oxalato puede precipitar en otros tejidos blandos, tales como el sistema nervioso, ojos, articulaciones y músculos (Elliot, 1983).

Se ha demostrado un ritmo circadiano litógeno para el oxalato cálcico, siendo el riesgo de litogénesis mayor al final de la noche y por la mañana (Robert y cols, 1994).

La hiperoxaluria puede ser consecuencia de un aumento de la producción endógena de oxalato, o bien de un aumento de su absorción intestinal.

En condiciones normales, el 85-90% del oxalato urinario procede de la síntesis endógena, procediendo el 10-15 % restante de la absorción intestinal del oxalato ingerido con los alimentos (Pinto, 1993e).

#### *1.- Aumento de la producción endógena de oxalato.*

La síntesis endógena de oxalato se produce a partir de dos precursores, el ácido ascórbico y el ácido glioxílico.

El ácido ascórbico y su precursor, el ácido 2-3-dicetogulónico conducen in vivo a la formación de ácido oxálico sin que en tal proceso se origine o acumule ácido glioxílico (Pinto, 1993e).

La transformación del ácido glioxílico en ácidos oxálico y glicólico, o sea, la oxidación y reducción, ocurre espontáneamente a pH neutro. Desde el

punto de vista enzimático, la transformación del ácido glioxílico en ácido oxálico es catalizada por dos oxidasas y una deshidrogenasa. Las oxidasas son flavoproteínas cuyos sustratos naturales son, respectivamente, el ácido glicólico y la xantina. La deshidrogenasa que transforma el ácido glioxílico en oxálico posee como sustrato natural el ácido láctico (Banner, Rosaki, 1967). El ácido glioxílico se produce, a su vez, a partir de la glicina, serina e hidroxiprolina (Pinto, 1993e).

El aumento de la producción endógena de oxalato se ha asociado a:

#### 1.1.- Ingesta de precursores.

Fundamentalmente de ácido ascórbico, etilenglicol y methoxyfluorano.

El ácido ascórbico parece ser que sólo adquiere importancia como precursor de la síntesis de oxalato en aquellos sujetos que ingieren grandes cantidades de vitamina C y tienen litiasis. Esta vía es poco importante y no contribuye significativamente a la formación de oxalato, aunque la administración indiscriminada de ácido ascórbico puede producir un empeoramiento de la litiasis renal (Prats, 1984; Urivetcky, Kessar, Smith, 1992; Wabner, Pack, 1993). En este sentido, existen autores (Wandzilak y cols, 1994) que no detectan hiperoxaluria en adultos sanos tras la administración de grandes dosis de vitamina C.

El etilenglicol y el anestésico methoxyfluorano, por su parte, aumentan los niveles de glicolato y, secundariamente, los de oxalato (Prats, 1984; Coe, Favus, 1989).

#### 1.2.- Deficiencia de piridoxina o vitamina B<sub>6</sub>.

Para la transformación de glicina en ácido oxálico, la glicina es desaminada a través de dos mecanismos distintos: 1) desaminación oxidativa; y 2) transaminación. De las dos reacciones, la transaminación tiene escasa significación cuantitativa en la transformación de la glicina en ácido glioxílico;

sin embargo, la reversibilidad de esta reacción hace que esta vía adquiera especial importancia en los casos de deficiencia de piridoxina, ya que ésta actúa como coenzima en este proceso. Por tanto, el déficit de piridoxina altera la conversión de ácido glioxílico en glicina, aumentando de esta forma la producción de oxalato.

En relación con el aumento de la producción endógena de oxalato, Laminski y cols (1991), y Chandhoke y cols (1992), han establecido dos grupos de pacientes hiperoxalúricos, diferenciando aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento con piridoxina de los que lo harían con la simple restricción dietética de alimentos ricos en oxalato.

### 1.3.- Hiperoxaluria primaria.

La hiperoxaluria primaria está producida por un trastorno genético del metabolismo de los hidratos de carbono, transmitido de forma autosómica recesiva, y que se caracteriza por un incremento de la producción y excreción urinaria de oxalato, dando lugar a litiasis renal en la infancia (Prats, 1984).

Se han descrito dos posibles tipos de hiperoxaluria primaria: la tipo I o glicólica, de herencia autosómica recesiva, que cursa con una excreción urinaria alta de ácido glicólico y oxalato, y que se manifiesta clínicamente con litiasis oxocálcica recidivante que progresa hacia la nefrocalcinosis, la insuficiencia renal y la muerte en edades tempranas. Es debida a la ausencia de la enzima de conversión del glioxalato en  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoadipato; y la tipo II o glicérica, que parece tener una evolución más benigna, afecta a la gluconeogénesis a partir del metabolismo de la serina (Prats, 1984), y se manifiesta por nefrolitiasis recidivante con presencia de ácido L-glicérico en orina (Bergadá, Ara, 2000).

### 2.- *Aumento de la absorción intestinal de oxalato.*

El aumento de la absorción intestinal de oxalato puede ser debido a:

### 2.1.- Aumento en la ingesta de oxalato: Hiperoxaluria idiopática.

La hiperoxaluria, idiopática está ligada a la ingesta excesiva de alimentos y líquidos ricos en oxalato, generalmente verduras (col, apio, espinacas, remolacha, perejil, ruibarbo, etc) y frutos secos (almendras, cacahuets, nueces, etc) (Gómiz, Alférez, 1988), de tal forma que podría decirse que las dietas vegetarianas pueden llegar a constituir un factor de riesgo litógeno importante. Sin embargo, los alimentos pobres en fibra también aumentan el riesgo de formación de cálculos de oxalato cálcico (Pinto, 1993e).

Por contra, alimentos que tradicionalmente se prohíben en las dietas de los pacientes con litiasis oxálica, como espárragos y tomates, contienen cantidades muy pequeñas de ácido oxálico. Asimismo, frutas (10 mg / 100 gr de peso), leche, carne, huevos y pescados (5 mg / 100 gr de peso), así como galletas y pan (5-20 mg / 100 gr de peso), son pobres en ácido oxálico (Pinto, 1993e).

Entre las bebidas, la cerveza, la cola, el café y el té tienen cantidades variables (0,8 – 1.450 mg / 100 gr), dependiendo de la cosecha, el origen, y la forma de obtención (Hodgkinson, 1977). Asimismo, la ingesta abundante de bebidas de cola puede producir hiperoxaluria asociada a hipomagnesuria e hipocitraturia, lo cual convierte a este tipo de bebidas en un potencial factor litogénico (Weiss, Sluss, Linke, 1992).

El oxalato se absorbe principalmente en el colon (Pinto, 1993e), aunque también el estómago (Hautmann, 1993) y la parte distal del intestino delgado (Jaeger y Robertson, 2004) constituyen otros puntos de absorción. Dicha absorción se realiza a nivel celular por difusión facilitada, a través de un receptor proteico que intercambia oxalato por cloro, y también por difusión simple, a través de las uniones intercelulares. No se ha demostrado que el receptor celular tenga ningún tipo de control hormonal, aunque sí parece existir un umbral máximo de absorción intestinal semejante al del calcio y otras sustancias. La cantidad de calcio en la dieta influye de manera notable sobre la absorción intestinal de oxalato, ya que las dietas ricas en calcio disminuyen su absorción,

obstruyendo las uniones intercelulares por un lado, y formando sales no absorbibles de oxalato cálcico por el otro. Cuando desciende la cantidad de calcio de la dieta la absorción de oxalato aumenta (Pinto, 1993e).

El ácido oxálico no absorbido por el intestino es desdoblado por la flora colónica, especialmente por *Psudomonas* y *Clostridium* (Pinto, 1993e).

En la prevención de la litiasis oxalocálcica, Hughes y Norman (1992), recomiendan moderar la ingesta de oxalato, calcio, proteínas, sal, y alcohol, y aumentar la ingesta de agua y fibra.

Sin embargo, para Massey, Rohman-Smith, y Sutton (1993), la restricción de calcio no es necesaria. En este sentido, Robertson y Hughes (1993), resaltan la importancia del oxalato y del aumento del cociente oxalato / calcio urinario en la formación de cálculos renales, al observar una alta incidencia de litiasis oxalocálcica en enfermos con dietas vegetarianas pobres en calcio, debido al aumento de la reabsorción intestinal de oxalato.

Estudios recientes sugieren que ciertas enterobacterias (*Oxalobacter formigenes* y *Providencia rettgeri*) son capaces de degradar el oxalato presente en el intestino, reduciendo así su absorción y por tanto su eliminación urinaria (Duncan y cols, 2002; Troxel y cols, 2003; Kwak y cols, 2003; Goldfarb, 2004; Mittal y Kumar, 2004; Stewart, Dunan y Cave, 2004; Hokama y cols, 2005; Hatch y cols, 2006), de tal forma que autores como Milliner (2006) y Hope y cols (2006), aconsejan su administración oral como forma de prevenir la litiasis oxálica.

## 2.2.- Malabsorción de grasas: Hiperoxaluria adquirida o intestinal.

La hiperoxaluria adquirida o intestinal es una entidad de reciente conocimiento, que se asocia a cuadros de malabsorción intestinal de grasas. Esta malabsorción puede ser secundaria, a su vez, a múltiples procesos, tales como cuadros de disbacteriosis, enfermedades inflamatorias digestivas (enteritis, pancreatitis crónica, enfermedad crónica biliar), resecciones y derivaciones

intestinales de más de 22-25 centímetros, etc (García y cols, 1983; Prats, 1984; Coe, Favus, 1989; McLeod, Churchill, 1992).

En los casos de malabsorción de grasas, el calcio que se encuentra en la luz intestinal en lugar de unirse al oxalato se fija a los ácidos grasos y forma jabones. Como consecuencia de ello, el oxalato queda libre y se absorbe a nivel del colon. Además, la llegada al colon de los ácidos grasos y sales biliares no absorbidos puede producir lesiones añadidas en la mucosa e incrementar a su vez la absorción de moléculas de bajo peso molecular como el oxalato (Coe, Favus, 1989). A este mecanismo quizás se asocie una mayor producción hepática de oxalato a partir de glicolato (Prats, 1984).

Además de a la hiperoxaluria, los pacientes con esta entidad tienen tendencia a la hipocitraturia, hipocalciuria y volúmenes urinarios bajos.

#### 6.2.1.2.4.- Hipocitraturia.

Se define como hipocitraturia la excreción de menos de 300 mg de citrato en orina de 24 horas (Bergadá, Ara, 2000).

El citrato es un ácido tricarbónico de extraordinaria importancia metabólica, ya que constituye el componente fundamental del ciclo de Krebs y de la actividad metabólica mitocondrial.

El citrato se absorbe en parte por vía digestiva, pero fundamentalmente se sintetiza en el organismo. Las concentraciones plasmáticas de citrato son muy pequeñas; sin embargo, se elimina en grandes cantidades por la orina y el semen (Pinto, 1993g).

A nivel renal, el glomérulo filtra libremente el citrato. El TCP participa en un doble proceso de absorción y secreción. Tres son los factores que determinan que exista absorción o secreción: 1) la concentración de citrato en el túbulo; 2) el pH del líquido tubular; y 3) la concentración de citrato en el plasma (Pinto, 1993g).

La principal causa de disminución del citrato urinario es la acidosis metabólica, la cual disminuye la excreción al aumentar su reabsorción tubular (Rapado, 1992). Por este motivo, la insuficiencia renal, la acidosis tubular renal distal, la diarrea crónica, el ejercicio físico extenuante (acidosis láctica), la hipopotasemia e hipomagnesemia (acidosis intracelular) (Bergadá, Ara, 2000), el uso de tiazidas, el aumento de la ingesta de sodio, las infecciones del tracto urinario, y los cuadros de malabsorción intestinal de citrato son situaciones que pueden cursar con hipocitraturia. Existen también hipocitraturias idiopáticas (Pak, 1990).

Se ha observado que la hipocitraturia aparece en el 30 % de las litiasis cálcicas (Pinto, 1993g).

#### 6.2.1.2.5.- Hipomagnesuria.

El contenido en  $Mg^{++}$  del organismo es de 25 gr (Pinto, 1993g). Más del 65 % del total de  $Mg^{++}$  se encuentra en los huesos, en estrecha relación con los cristales de apatita, de los que es un limitante superficial.

Del resto, el mayor porcentaje ocupa una posición intracelular, y menos del 1 % se halla localizado en el líquido extracelular (Guyton, Hall, 2000).

Aunque la concentración plasmática de  $Mg^{++}$  es de alrededor de 1,8 mEq / l, más de la mitad está unido a las proteínas plasmáticas. Por tanto, la concentración de  $Mg^{++}$  libre es de sólo unos 0,8 mEq / l, única porción filtrable.

La ingesta diaria normal de  $Mg^{++}$  es de alrededor de 250 a 350 mg / día, pero sólo la mitad de esta cantidad se absorbe a través del tracto digestivo. Como interviene en muchos procesos bioquímicos del organismo, entre ellos las actividades de muchas enzimas, su concentración debe permanecer estrictamente controlada. Así, la excreción renal de  $Mg^{++}$  puede aumentar mucho cuando existe un exceso de este ion o, por el contrario, puede disminuir en caso de depleción del mismo.

Para mantener el equilibrio del  $Mg^{++}$ , los riñones deben excretar una cantidad equivalente a la absorbida, y que supone aproximadamente la mitad de la ingerida, es decir 125 a 150 mg / día. Los riñones excretan normalmente entre un 10 y un 15 % del  $Mg^{++}$  existente en el filtrado glomerular.

Valores de  $Mg^{++}$  urinario inferiores a  $44 \pm 8$  mg / 24 horas pueden ser calificados de hipomagnesuria. El contenido urinario de magnesio de 40 mg / 24 horas constituye el límite en el que la magnesuria empieza a adquirir un valor patológico significativo.

La hipomagnesuria puede aparecer como un hallazgo aislado, sin que exista ninguna otra anomalía mineral asociada, aunque con mayor asiduidad suele aparecer en presencia de otras alteraciones minerales, siendo la hiper calciuria la más frecuente.

El  $Mg^{++}$  es antagónico del  $Ca^{++}$  en su forma de actuar. La correlación entre ambos cationes es importante. La mejor manera de expresarlo es a través del cociente urinario calcio / magnesio ( $Ca^{++} / Mg^{++}$ ). En condiciones normales, este cociente tiene un valor máximo de 2. Valores superiores indican una hipomagnesuria real y/o relativa. El incremento del cociente  $Ca^{++} / Mg^{++}$  por encima de 2, constituye el 52 % de todos los casos de litiasis recidivante (Pinto, 1993g).

En la profilaxis de este tipo de litiasis, Su y cols (1991), creen que el  $Mg^{++}$  no debe administrarse de forma empírica, sino sólo en los casos en los que realmente existe un déficit del mismo. Del mismo modo, Hofbauer y cols (1994), son de la opinión de que el aporte oral de citrato no debe realizarse de forma aleatoria, sino sólo en los enfermos con déficit del mismo o con litiasis cálcica idiopática. En este último caso, asociado a  $Mg^{++}$  (Esen y cols, 1991).

Así pues, la hipomagnesuria y/o hipocitraturia, junto con el descenso de pirofosfatos, glucosaminglicanos, glucoproteínas y péptidos inhibidores en general, pueden dar lugar a la aparición de cristalurias de mayor tamaño a las normalmente encontradas en las orinas no sobresaturadas y, por tanto, teóricamente no litiásicas.

### **6.2.1.3.- Nefrolitiasis cálcica idiopática.**

Finalmente, un 5-10 % de los pacientes con nefrolitiasis cálcica no presenta ninguna alteración metabólica evidente. Es la llamada nefrolitiasis cálcica idiopática (Bergadá, Ara, 2000).

En un intento de dar alguna explicación a este cuadro, Baggio y cols (1991), y Baggio y cols (1993), han comprobado en los eritrocitos de estos pacientes una alteración en las proteínas de membrana, consistente en una disminución de los glucosaminglicanos y en cambios en la fosforilización de la banda 3, que depende del AMPc, y en las proteinkinasa calcioindependientes sensibles a fosfolípidos. Con la administración oral de una mezcla de glucosaminglicanos (sulodexide), estos autores han comprobado una disminución de la oxaluria, un aumento del aclaramiento de oxalato, y una corrección del flujo transmembrana de oxalato y de la fosforilación de la banda 3, por lo que suponen que la alteración de los hematíes podría coexistir con una alteración similar a nivel de las células del epitelio renal. Sin embargo, Motola y cols (1992), no apoyan esta hipótesis.

En otro orden de cosas, y tras la descripción de una especie de bacterias anaerobias intestinales que viven exclusivamente del oxalato (*Oxalobacter formigenes*), Kleinschmidt, Mahlmann, y Hautmann (1994), han investigado la posible relación de las mismas con la litiasis oxalocálcica idiopática, no habiendo encontrado ningún aumento de las mismas en el intestino de estos pacientes.

### **6.2.2.- NEFROLITIASIS ÚRICA.**

En este segundo grupo de pacientes, es el mismo ácido úrico quien actúa como precipitante, catalizador y agregante de sí mismo, dando lugar a la formación de cálculos puros de ácido úrico. La precipitación se origina por una

sobresaturación homogénea, no existiendo componentes moleculares diferentes del ácido úrico.

El ácido úrico ( $C_5H_{12}N_2O_4S_2$ ) es el producto final del catabolismo de las purinas (adenosina y guanosina) (Rodwell, 1997a). Se trata de un ácido débil, con una  $pK' = 5,35$ . A pH urinario menor de 5,35 se halla en forma no disociada, es altamente insoluble, y cristaliza como sustancia pura. A  $pH > 5,35$ , por el contrario, se disocia, perdiendo uno o dos de sus protones y pudiendo formar sales con el  $Na^+$  o el  $NH_4^+$ . Una variación en el pH urinario de 5 a 7 aumenta 20 veces su solubilidad (Prats, 1984).

Aproximadamente dos tercios del ácido úrico producido en el organismo se elimina por el riñón, siendo el tercio restante eliminado por el intestino.

El factor determinante que interviene en la formación de grandes agregados y precipitados de ácido úrico es, por tanto, el pH. Cuando el pH es ácido e inferior al  $pK'$  del urato ( $pK' = 6,5$ ), la precipitación y la agregación aumentan. Por el contrario, las orinas alcalinas favorecen la solubilidad del ácido úrico.

Así pues, la hiperuricosuria es sólo uno de los factores en la etiopatogenia de los cálculos de ácido úrico. El pH urinario es tanto o más importante que aquella, ya que condiciona la presencia de la forma no disociada de ácido úrico (Pinto 1993f).

Estos pacientes litiasicos suelen tener un pH urinario inferior al de la población normal, y ello se debe a un defecto en la síntesis de  $NH_3$  por parte de la célula tubular renal (Bergadá, Ara, 2000). En la gota, litiasis idiopática de ácido úrico y deshidrataciones, el pH urinario es anormalmente bajo ( $pH = 5,0 - 5,4$ ), lo cual hace que haya un predominio de ácido úrico no disociado que puede disolverse en la orina a concentraciones de sólo 100 mg / l.

Concentraciones mayores ya implican sobresaturación y, por tanto, posibilidad de nucleación y crecimiento de cálculos (Coe, Favus, 1989).

El otro factor que interviene en la patogenia de la litiasis úrica, la hiperuricosuria, puede ser debida a: 1) la ingesta en exceso de alimentos ricos en purina, sobretodo carne, pescados, aves (Hodgkinson, 1976), y vegetales en fase de crecimiento (Pinto, 1993f); 2) a un exceso de síntesis de ácido úrico por parte del organismo; y/o 3) a un defecto durante el proceso de reabsorción y secreción del ácido úrico en el túbulo renal.

Cuando existe hiperuricosuria, aumenta la sobresaturación de ácido úrico en la orina, si bien una orina con un pH inferior a 5,35 puede estar sobresaturada de ácido úrico no disociado, incluso sin hiperuricosuria. Esta circunstancia explica la formación de cálculos de ácido úrico con cifras de excreción urinaria de este ácido normales (Coe, Favus, 1989; Bergadá, Ara, 2000).

Por otra parte, la uricina, pigmento rojo que aparece en los cálculos de ácido úrico y que es el causante de sus propiedades organolépticas, también actúa como promotora de la agregación del ácido úrico (Pinto, 1993f).

La interacción del ácido úrico consigo mismo, o con la uricina, sigue una cinética exponencial, de tal forma que la precipitación y formación de los cálculos es mucho mayor que la concentración urinaria de éste. Así, la formación de cálculos de ácido úrico progresa geoméricamente a medida que aumenta la concentración urinaria de ácido úrico (Pinto, 1993f).

Además, como en cualquier tipo de litiasis, la escasa diuresis, con el aumento consiguiente de la concentración de ácido úrico, predispone a la formación de cálculos.

#### **6.2.2.1.- Nefrolitiasis úrica con hiperuricosuria.**

##### *1.- Gota primaria.*

El 10-25 % de los enfermos gotosos presentan litiasis úrica, síntoma que puede preceder a la artritis gotosa en el 40 % de los casos (Prats, 1984). Por

otra parte, aproximadamente el 50 % de los pacientes con litiasis úrica sufren gota (Coe, Favus, 1989).

El 80 % de los cálculos están compuestos sólo por ácido úrico, siendo el resto mixtos de urato y oxalato o fosfato cálcico (Bergadá, Ara, 2000).

### *2.- Hemopatías.*

Son litiasis secundarias a la sobreproducción de ácido úrico por un aumento del metabolismo de las nucleoproteínas, lo que ocurre en los procesos mieloproliferativos y leucemias, así como en neoplasias, anemias hemolíticas, y necrosis celulares masivas secundarias a radioterapia y quimioterapia (Bergadá, Ara, 2000).

### *3.- Enfermedades digestivas que cursan con alteración del equilibrio ácido-base.*

Los estados diarréicos, las ileostomías, y las enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc) aumentan la concentración urinaria de ácido úrico, debido a la disminución de la secreción intestinal del mismo, y a la disminución del volumen urinario por deshidratación.

La excreción de una orina ácida por pérdida de bicarbonato a través de las heces también colabora a la formación de cálculos de ácido úrico (Bergadá, Ara, 2000).

### *4.- Ingesta excesiva de purinas.*

Se da en individuos que consumen dietas con un contenido excesivo de carne, pescado y aves, en detrimento de cereales, frutas y vegetales. A la vez que está aumentada la excreción de ácido úrico por la orina, el pH urinario está bajo

como consecuencia de la mayor eliminación de productos ácidos, debido al catabolismo de las proteínas.

En otro orden de cosas, Pedrajas y cols (1984), han observado litiasis úrica en sujetos que ingieren agua rica en sulfatos.

#### *5.- Administración de fármacos.*

Ciertos fármacos, como el probenecid, los salicilatos a altas dosis, o los contrastes radiológicos yodados, producen hiperuricosurias agudas por disminución de la reabsorción tubular renal de ácido úrico, aunque el último caso se acompaña de hipouricemia (Pinto, 1993f).

#### **6.2.2.2.- Nefrolitiasis úrica idiopática.**

Es la producción de cálculos de ácido úrico en individuos normouricémicos y normouricosúricos, que presentan sólo y de forma persistente una orina ácida. Este trastorno, infrecuente, adopta una forma esporádica y una forma familiar, más común entre la raza judía y la población italiana (Bergadá, Ara, 2000).

#### **6.2.3.- NEFROLITIASIS CISTÍNICA.**

La cistinuria es una rara enfermedad hereditaria, que se transmite de forma autosómica recesiva, y que causa aproximadamente el 1 % de todas las litiasis.

Se caracteriza por un defecto de la reabsorción a nivel del TCP y de la mucosa yeyunal de los aminoácidos del grupo COLA (cistina, ornitina, lisina, y arginina), lo cual se traduce en un aumento de eliminación de los mismos por la orina (Coe, Favus, 1989; Bergadá, Ara, 2000).

La cistina ( $C_6H_{12}N_2O_4S_2$ ) es muy poco soluble en la orina, precipitando cuando su concentración excede los 300 mg / l, y la orina posee un pH ácido (Prats, 1984; Gómiz, Alférez, 1988). La cantidad de cistina urinaria normal es de 30 mg / día. Los individuos homocigotos presentan una excreción urinaria diaria de cistina muy alta (400-3.600 mg / día), así como una recurrencia elevada en la formación de cálculos, mientras que los heterocigotos presentan sólo una elevación moderada de la eliminación urinaria de cistina (menos de 200 mg / día), con escaso riesgo de formación de cálculos (Bergadá, Ara, 2000).

La litogénesis no suele producirse en la papila, y su formación obedece fundamentalmente a procesos combinados de sedimentación y crecimiento cristalino.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza en base a la historia familiar, la identificación de cristales hexagonales y planos en el sedimento, y la cuantificación de la cistina urinaria. Los cristales se observan en aproximadamente el 25 % de los sedimentos de pacientes con cistinuria y son patognomónicos (Bergadá, Ara, 2000). Sin embargo, un 10 % de los cálculos formados en cistinúricos no poseen cistina, motivo por el que deberá evaluarse a toda persona con cálculos para excluir esta enfermedad (Coe, Favus, 1989).

#### 6.2.4.- OTRAS FORMAS DE LITIASIS.

##### **6.2.4.1.- Síndrome de Lesch-Nyhan.**

El síndrome de Lesch-Nyhan es un cuadro hereditario, de transmisión autosómica recesiva, que se caracteriza bioquímicamente por el déficit completo de la enzima hipoxantin-guanin-fosforribosil-transferasa.

Clínicamente cursa con alteraciones neurológicas graves (parálisis cerebral, coreoatetosis, espasticidad, automutilación) asociadas a hiperuricemia, hiperuricosuria y litiasis renal por cálculos ácido urico (Bergadá, Ara, 2000).

#### **6.2.4.2.- Xantinuria.**

Es una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico recesivo, que se atribuye a un defecto de la xantín-oxidasa, enzima que bloquea el paso de xantina a ácido úrico.

Dos tercios de los casos cursan de forma asintomática, mientras que el tercio restante se presenta en forma de litiasis renal por cálculos radiotransparentes de xantina, asociada, en ocasiones, a sinovitis y miopatía cristalina.

Analíticamente destaca un aumento de la excreción urinaria de xantina asociado a una hipouricemia e hipouricosuria.

La administración de halopurinol, que igualmente bloquea el paso de xantina a ácido úrico, también puede producir cálculos de esta naturaleza (Bergadá, Ara, 2000).

#### **6.2.4.3.- Litiasis farmacológica.**

Los principales tipos de medicación que pueden precipitar y formar cálculos incluyen: 1) antiácidos: los álcalis pueden producir cálculos de fosfato cálcico, y el trisilicato puede causar cálculos de sílice; 2) sulfato de indinavir, utilizado en el tratamiento del SIDA (cálculos de indinavir); 3) acetazolamida (cálculos de fosfato cálcico); 4) sulfonamidas (cálculos de sulfonamidas); 5) sulfadiazina (cálculos de N-acetilsulfadiazina); 6) triamterene (cálculos de triamterene); 7) alopurinol (cálculos de xantinas); 8) corticoesteroides; 9) vitamina D; 10) aciclovir; 11) inhibidores de la anhidrasa carbónica, etc (Robertson, 1998a; Daudon, 1999; Bergadá, Ara, 2000).

#### **6.2.4.4.- Déficit de vitamina A.**

Resulta muy interesante observar el papel de la vitamina A en la nefrolitiasis al actuar como como inhibidor enzimático de las fosfatasas alcalinas, contribuyendo de esta manera a aumentar la excreción urinaria de pirofosfato y fitato, además de actuar estimulando la síntesis de glucosaminglicanos y glucoproteínas (Grases y cols, 1999), como ya se ha comentado anteriormente.

En este sentido, Kancha y Anasuya (1992), observaron que el déficit de vitamina A provoca hipocitraturia y disminución urinaria de glucosaminglicanos, lo cual se traduce en una disminución de la actividad inhibidora sobre el oxalato cálcico y en un aumento de la excreción urinaria de calcio y oxalato, relacionando estas alteraciones con la aparición de cálculos renales en animales de experimentación, y observando que dichas alteraciones se normalizaban con el aporte de vitamina A.

Otros autores relacionan el déficit de vitamina A, B1 y B6 con un aumento de la absorción intestinal de oxalato (Sharma y cols, 1990).

### **6.3.- ASPECTOS ANATÓMICOS DE LA LITOGÉNESIS.**

Cualquier causa que induzca estasis urinario o un aumento del tiempo de tránsito de la orina a través de las vías urinarias favorece la aparición de nefrolitiasis. El estasis urinario favorece el crecimiento del núcleo primitivo del cálculo al retener más tiempo en el sistema urinario los núcleos cristalinos formados (Bergadá, Ara, 2000)

Dentro de las posibles causas de obstrucción al flujo o estasis urinario podemos distinguir:

### 6.3.1.- MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

Las principales malformaciones congénitas relacionadas con la nefrolitiasis son: megauréter; estenosis congénita de la unión pieloureteral; megacaliosis (enfermedad de Puigvert); divertículo calicial; enfermedad de Cacchi-Ricci o riñón en esponja; hidronefrosis; riñón en herradura; poliquistosis renal, etc (Gómez, Alférez, 1988).

Estas “disembriopatías litogénicas”, en definición de Puigvert (1984), pueden pasar inadvertidas hasta que el propio cálculo u otras patologías (infección urinaria), o síntomas (hematuria, dolor) sobreañadidos denuncien clínicamente su existencia.

### 6.3.2.- OTRAS.

Cuerpos extraños intraluminales, tumores urológicos, atonías, compresiones extrínsecas, etc.

Estudios muy recientes han demostrado que la capacidad de los inhibidores de la litogénesis para impedir el desarrollo de los cálculos se ve enormemente reducida en las zonas de escasa eficacia urodinámica (Grases y cols, 1999). Así pues, estas zonas, que por sí mismas ya son especialmente favorables para el desarrollo de cálculos debido a su capacidad para retener partículas sólidas, poseen, además, otro importante factor de riesgo, debido a la disminución de la capacidad de inhibición de la cristalización de los inhibidores de la litogénesis.

### 6.4.- ASPECTOS INFECCIOSOS DE LA LITOGÉNESIS.

Las infecciones del tracto urinario producidas por gérmenes ureolíticos o productores de ureasa pueden dar lugar a la formación de cálculos de fosfato-amónico-magnésico o estruvita.

Se han descrito numerosos microorganismos productores de ureasa, siendo los más frecuentes: *proteus mirabilis* (80 %), *pseudomona aeruginosa*, *klebsiella pneumoniae* y *enterobacter cloacea* (Gómiz, Alférez, 1988). Otros gérmenes que también pueden producir este tipo de cálculos son: *staphylococcus*, *serratia*, *morganella*, *providencia*, *yersinia*, *aeromonas hidrofila*, *micrococos*, levaduras, (cándida, *criptococo 3p*, *rodnotorula 5p*), hongos (*aspergillus niger*, *syncephalastrum sp*, *scopulariopsis brevicaulis*); y entre los más raros: *haemophilus influenzae*, *brucella sp*, y *pasteurella*. Ninguna cepa de *escherichia coli* y de *citrobacter* aislados presentan actividad ureolítica (Mayayo, 1993, Bergadá, Ara, 2000).

Estos gérmenes, además de ureasa, segregan también proteasa (Mayayo, 1993). La ureasa degrada la urea a  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ . El  $\text{NH}_3$  se hidroliza a ión  $\text{NH}_4^+$  y aumenta el pH urinario hasta valores de 8-9. El  $\text{CO}_2$ , por su parte, se hidrata y da lugar a  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , el cual se disociará, dando un ión carbonato ( $\text{CO}_3^-$ ) que, a su vez, precipitará con el  $\text{Ca}^{++}$  para dar carbonato cálcico ( $\text{CaCO}_3$ ). El ion  $\text{NH}_4^+$  precipitará al fosfato ( $\text{PO}_4^{-3}$ ) y al  $\text{Mg}^{++}$  para formar una sal triple, el fosfato amónico magnésico hexahidratado o estruvita ( $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) (Coe, Favus, 1989), de rápida precipitación y crecimiento. El resultado final es una sobresaturación de iones  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{PO}_4^{-3}$  y  $\text{Mg}^{++}$  que cristalizan en forma de fosfato-amónico-magnésico (estruvita), y de cristales de  $\text{CaCO}_3$  que cristalizarán en forma de carbonato de apatita [ $\text{Ca}_{10} (\text{PO}_4 \times \text{CO}_3\text{OH})_6 (\text{OH})_2$ ] (Bergadá, Ara, 2000).

La proteasa, por su parte, lesiona el urotelio y produce una reacción inflamatoria que comporta la erosión y descamación de aquel, así como la liberación en la vía urinaria de leucocitos y proteínas que van a servir como matriz orgánica para la nucleación, favoreciendo la agregación cristalina. La acción bacteriana induce, asimismo, la polimerización de mucoproteínas favorecedoras de la litogénesis (Mayayo, 1993).

Por tanto, los cálculos de estruvita se producen en orinas alcalinas hipocalciúricas y con predominio de  $Mg^{++}$  (Kohri y cols, 1993a).

Los cálculos de estruvita, de gran tamaño, se ramifican adoptando la forma de la pelvis y cálices renales (cálculos coraliformes). Una vez formados, mantienen la infección, y ésta, a su vez, facilita y estimula el crecimiento de aquellos, cerrándose así un círculo vicioso. El resultado final son infecciones y focos de sepsis persistentes y recidivantes, que causan obstrucciones de las vías urinarias y que, sin tratamiento adecuado, conducirán a la larga a la destrucción del riñón y a la insuficiencia renal, motivo por el que a este tipo de litiasis se la ha denominado litiasis maligna (Gómiz, Alférez, 1988).

Por otra parte, los cálculos de estruvita también pueden formarse sobre uno previo de calcio, ácido úrico o cistina, por lo que a todo paciente con litiasis de estruvita debe realizársele un estudio metabólico, con el fin de descartar una litiasis de tipo metabólico que se hubiese complicado con un cálculo de origen infeccioso.

La ayuda terapéutica más importante en este tipo de cálculos radica en la acidificación urinaria y el mantenimiento de su esterilidad, cosa difícil de conseguir cuando los cálculos están formados y tienden a rellenar la pelvis renal, motivo por el cual en estos casos la cirugía suele ser preceptiva (Bergadá, Ara, 2000).

## **7.- VALORACIÓN DEL RIESGO LITÓGENO.**

La etiología de la litogénesis urinaria es multifactorial, siendo el cálculo el resultado de un desequilibrio entre el grado de saturación o concentración de promotores y el de inhibidores. Este planteamiento invita a considerar la utilización de índices o cocientes de riesgo litógeno, antes que a considerar cada factor de forma aislada (Lancina, 1999).

En este sentido, han sido propuestos varios indicadores y procedimientos de laboratorio, basados en varios parámetros potencialmente

involucrados en el proceso de cristalización de la orina; sin embargo, la disparidad de resultados obtenidos ilustra la dificultad de lograr los objetivos para los cuales fueron diseñados, además de que frecuentemente su complejidad técnica dificulta su aplicación práctica. A menudo, los resultados de estos índices carecen de reproductibilidad, no siendo infrecuente, además, el que éstos resulten paradójicos cuando no contradictorios. Quizás esto no sea más que el reflejo de la variabilidad del proceso litógeno, o del predominio de potentes inhibidores, especialmente macromoléculas (Robert, 1996). Además, los procedimientos de laboratorio desarrollados adolecen con frecuencia de graves defectos metodológicos, tales como que no valoran todos los factores favorecedores o inhibidores de la litogénesis urinaria, y/o que su utilización implica una modificación de la composición de la orina por adición de sustancias, tales como calcio u oxalato, dilución, concentración, etc (Conte y cols, 1999). Todas estas causas condicionan o limitan los métodos de valoración de riesgo litógeno existente en la actualidad.

Si bien la atención se ha centrado principalmente sobre los cálculos de oxalato cálcico, también han sido propuestos índices para los de fosfato cálcico, brushita, ácido úrico, urato monosódico, fosfato amónico magnésico, urato amónico y cistina (Marshall, Robertson, 1976; Baggio y cols, 1982; Tiselius, 1982; Tiselius, 1984; Tiselius, Wall, 1986).

Entre los diferentes métodos propuestos para evaluar el riesgo litógeno cabe destacar los propuestos por los siguientes autores:

Gill, Silvert, y Roma (1974), utilizan un procedimiento de dilución radioisotópica con  $^{14}\text{C}$ -oxalato para determinar el grado de sobresaturación de calcio y oxalato en orina. Cuando la sobresaturación de urinaria de estos pacientes alcanza un punto crítico recomiendan comenzar con la profilaxis médica.

Robertson y cols (1976), postulan el índice saturación / inhibición, mediante la realización de delicados cálculos. Para estos autores, la principal diferencia existente entre los sujetos normales y los litíasicos es una línea

discriminante que relaciona la saturación y la actividad inhibidora de la orina. Por tanto, una forma de medir el riesgo de formar grandes cristales ha sido definida por los autores como la distancia de cada orina respecto a esta línea discriminante, a la cual denominaron índice saturación / inhibición. La saturación de la orina se calcula por el producto de la actividad iónica del calcio, fósforo y oxalato. La actividad inhibitoria de la orina es determinada in vitro por adición de orina diluida en un sistema cristalino. Cuando el producto de actividad iónica aumenta lo bastante o la actividad inhibitoria disminuye lo suficiente tiene lugar la cristalización. Los autores han podido comprobar que los sujetos litiasicos tienen índices de saturación / inhibición mayores que los sujetos controles. Este método puede utilizarse también para evaluar la eficacia del tratamiento prescrito al paciente (Robertson y cols, 1978; Robertson, 1998b).

Marshall, y Robertson (1976); y posteriormente Pak, Skurla, y Harvey (1985), proponen la expresión gráfica del perfil litogénico de los pacientes a través de normogramas, de acuerdo al grado de concentración en orina de los factores promotores e inhibidores de la litogénesis, lo cual resulta muy útil, ya que con la simple visualización de estos gráficos se puede extraer una rápida impresión de la situación de cada paciente.

Better y cols (1978), proponen el aumento del cociente  $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$  como otro potencial factor de riesgo litógeno independiente del de la deshidratación. En condiciones normales, este cociente tiene un valor de 2. Valores superiores indican una hipomagnesuria real o relativa (hipercalciuria). El incremento de este cociente por encima de 2 constituye el 52 % de todos los casos de litiasis recidivante (Pinto, 1993g).

Breslau y Pak (1981), utilizan el índice de producto de actividad con el fin de predecir la saturación urinaria de oxalato o fosfato cálcico, y el índice de producto de formación que permite obtener un límite superior para el grado de metaestabilidad de la orina. Estos autores observaron que este límite es menor en los litiasicos que en sujetos sanos.

Sarig y cols (1982), desarrollaron un índice discriminatorio (ID), derivado de la rapidez de precipitación del oxalato cálcico en la orina. Se pueden diferenciar los sujetos litiasicos de los sanos con un margen de error del 13,5 %.

Baggio y cols (1982), introducen el índice oxalato / citrato, a partir de muestras de orina de 24 horas y de muestras de orina matutina de 2 horas, y refieren que con este cociente son capaces de diferenciar a los pacientes litiasicos de los sujetos sanos en más de un 80% de los casos.

Tiselius (1982), propone el cálculo del producto de actividad iónica del oxalato cálcico, a través de un programa informático que incluye complejas fórmulas en cuyos términos están incluidos el volumen, y los valores de calcio, oxalato, citrato, y magnesio, determinados en orina de 24 horas. El autor encontró una buena correlación entre este método y el cociente calcio / magnesio (Tiselius, 1983), y desarrolló un método para calcular el riesgo de cristalización del oxalato cálcico a partir de muestras de orina de 24 horas, encontrando una buena correlación con el producto de actividad iónica del oxalato cálcico, descrito previamente (Tiselius, 1985; Tiselius, 1989).

Sin embargo, posteriormente (Tiselius, 1991), modificó el índice del producto de actividad iónica del oxalato cálcico propuesto previamente (Tiselius, 1982), con el fin de que hubiera una mayor correlación con el índice del producto de actividad iónica del oxalato cálcico obtenido a partir del programa informático EQUIL2. El nuevo índice lo obtuvo a partir de la determinación del volumen, calcio, oxalato, magnesio, y citrato en orina de 4 horas.

Este mismo autor (Tiselius, 1984), siguiendo la misma metodología, propone el cálculo de los productos de actividad iónica del fosfato cálcico y la brushita, a partir del calcio, fosfato, citrato, volumen y pH urinarios. Al igual que en el caso anterior, posteriormente desarrolló un método para calcular el riesgo de cristalización del fosfato cálcico a partir de muestras de orina de 24 horas (Tiselius, 1987).

Werness y cols (1985), proponen un programa informático, al que denominan EQUIL2, para el cálculo de los niveles de saturación urinaria relativa

de los componentes litógenos más comunes, y proponen su aplicación a la investigación de la nefrolitiasis. El método utiliza constantes de estabilidad termodinámica para calcular la actividad iónica libre de los iones urinarios. Esta actividad iónica libre es utilizada para calcular el grado de saturación para las distintas fases sólidas. El software de este programa fue ampliado posteriormente para el cálculo del pH de la orina, o para estimar la composición de la orina a un pH determinado (Ackermann y cols, 1989).

Tiselius y Wall (1986), siguiendo la misma metodología que en casos anteriores, proponen el cálculo del producto de actividad iónica del fosfato amónico magnésico, a partir del análisis del magnesio, amonio, fosfato, volumen y pH urinarios.

Parks y Coe (1986), subrayan la frecuencia e importancia del desequilibrio del cociente calcio / citrato en la orina de los pacientes con litiasis oxalocálcica, y lo proponen como un buen indicador de la respuesta terapéutica. Para estos autores, un cociente mayor de 3 indica alto riesgo de nefrolitiasis oxalocálcica.

Mucho más que la calciuria total, el cociente calcio / citrato objetiva el exceso de calcio urinario no unido a citrato y, por tanto, susceptible de unirse al oxalato para formar cálculos, fundamentalmente de weddellita. En caso de hipocitraturia, la fracción de calcio no unida al citrato puede considerarse funcionalmente como una hipercalciuria con citraturia normal (Boess, Parent, 1999). Por tanto, este cociente sería el reflejo del equilibrio entre los promotores e inhibidores de la litogénesis cálcica.

En un trabajo realizado por Boess y Parent (1999), la cristaluria desapareció con un cociente calciuria / citraturia  $< 1,2$ . Para estos autores, y para Grases y cols (1997), este cociente, además de ser de los más utilizados, es uno de los que mejores resultados ofrece.

Wabner y Pak (1991), desarrollan una variante del método basado en el cálculo del incremento permisible de oxalato, en el que ya no se necesitan grandes volúmenes ni la necesidad de comprobar visualmente la cristalización de

la orina. El nuevo método utiliza pequeños volúmenes de orina y oxalato marcado isotópicamente. Este nuevo método mostró una marcada disminución del incremento permisible de oxalato en pacientes litíasicos en relación con los controles.

Hennequin y cols (1995), proponen la densidad de la primera orina de la mañana como forma de evaluar el riesgo litógeno y de predecir el volumen de orina diario.

Asplin, Parks, y Coe (1997), proponen, a su vez, la permisibilidad de la orina para el oxalato o el calcio, puesta de manifiesto por la distancia entre los respectivos niveles de sobresaturación y los límites superiores de metaestabilidad (K<sub>sp</sub>), como índice de riesgo litógeno para el oxalato y el fosfato cálcico, respectivamente.

Grases y cols (1997), han propuesto un test simple para medir el riesgo de litogénesis, consistente en depositar una muestra de orina de primera hora de la mañana sobre un disco que contiene un reactivo, durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (20-30° C), o 6 horas a 37° C. Si el sustrato reactivo entra en contacto con una orina normal no ocurre nada en todo ese tiempo, pero si contacta con una orina litógena aparece recubierto de sales cálcicas que son identificadas mediante una reacción colorimétrica. Dicha reacción nos proporcionará la información acerca del riesgo litógeno del paciente. Este test detecta exceso de saturación, presencia de nucleantes heterogéneos o déficit de inhibidores. Si bien es de extraordinaria utilidad por su facilidad de aplicación, tiene el inconveniente de que no permite conocer el tipo de trastornos implicados. No obstante, su valor es innegable para el seguimiento de los pacientes sometidos a profilaxis médica, una vez que se conoce el tipo de alteraciones por el estudio metabólico-mineral realizado previamente. Estos autores han utilizado el cociente calcio / citrato como procedimiento de rutina para comparar los resultados obtenidos con el test propuesto.

En otro orden de cosas, y considerando estudios previos que demuestran que cualquier sujeto con determinadas alteraciones bioquímicas

urinarias forma cálculos renales, Conte y cols (1999), definen como orina litógena aquella que cumple con al menos uno de los tres criterios siguientes:

- Hipercalciuria + relación de masas calcio / citrato < 0,33.
- Hipercalciuria + hiperfosfaturia + citraturia < 1.000 mg/l.
- Tres o más alteraciones urinarias de riesgo litógeno.

Arrabal, Castillo, y Guerrero (1999), por su parte, han trabajado sobre el programa informático EMUSSYS<sup>®</sup>. Este programa está desarrollado de forma modular y con una estructura de base de datos racionales que proporciona el cálculo de índices y cocientes, facilitando así el trabajo de los laboratorios. Asimismo, dispone de un sistema experto que interpreta los resultados obtenidos, ofreciendo ayuda diagnóstica acerca del trastorno implicado. El programa, además, recoge datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, que permiten realizar estudios de relación multivariante, además de evaluar los resultados a largo plazo de los programas de profilaxis médica. Sin embargo, entre otras diferencias como el control de la ingesta dietética de calcio y purinas durante 3 días, este programa utiliza para su ejecución muestras de orina de 24 horas y de 4 horas, respectivamente.

Finalmente, Tiselius (2000), utiliza el índice de edad litiásica (IEL), y el índice de actividad iónica del oxalato cálcico (APCaOx) para calcular el riesgo de recidiva litiásica. Según este autor, el índice de actividad iónica de oxalato cálcico y el índice de edad litiasica son los factores acreditativos más claros de riesgo de recidiva, y estas dos variables, junto con el sexo, pueden ser útiles para predecir adecuadamente el riesgo de recidiva litiasica; estimación valiosa para establecer conclusiones sobre la eficacia de diferentes tratamientos preventivos de la enfermedad litiasica cuando se carece de un adecuado grupo de control. El índice de actividad iónica de fosfato de calcio también se incluye dentro de los factores de recidiva (Tiselius, 2000).

## **8.- MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL EJERCICIO.**

Los riñones juegan un papel primordial en el mantenimiento de la homeostasis al participar directamente en múltiples y variadas funciones: 1) regulación del equilibrio hidroelectrolítico; 2) regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales y de la concentración de electrolitos; 3) regulación del equilibrio ácido-base; 4) excreción de los productos de desecho del metabolismo y de las sustancias químicas extrañas; 5) regulación de la presión arterial; 6) regulación del metabolismo calcio-fósforo, a través de la síntesis de 1-25,dihidroxicolecalciferol o vitamina D; 7) función endocrina, a través de la secreción de eritropoyetina; y 8) función anabólica, ya que a través de la gluconeogénesis son capaces de sintetizar carbohidratos a partir de restos no hidrocarbonados (Guyton, Hall, 2000).

Los riñones realizan varias de estas funciones filtrando el plasma sanguíneo y eliminando a través de la orina las sustancias de ese filtrado, en cuantía, concentración y composición variable según las necesidades del momento. En último término, los riñones depuran o aclaran las sustancias de desecho del filtrado glomerular excretándolas a través de la orina, en tanto que devuelven a la sangre la sustancias que son necesarias.

Todas estas funciones son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis en cualquier circunstancia de la vida. En este sentido, el ejercicio físico ocasiona profundas modificaciones urinarias (Poortmans, 1984), tanto que en algunos aspectos semejan una nefritis. Quizás por ésto, Gardner (1956) introdujo para describirlas el término “pseudonefritis atlética”.

La importancia de las adaptaciones renales al esfuerzo físico se comprende si consideramos los importantes cambios y modificaciones que éste induce sobre la volemia, el volumen y composición de líquido intersticial, y el equilibrio ácido-base.

La participación renal para compensar rápidamente todas estas alteraciones exige la formación de una orina por lo general escasa, de contenido iónico variable, y abundante en  $H^+$ . Las características de la orina formada en estas condiciones traduce las modificaciones que se registran a nivel de la nefrona (Barbany, 1990).

Con actividad física intensa, en especial si se mantiene durante un periodo de tiempo suficientemente largo, se producen importantes y profundas alteraciones, primero de las funciones glomerulares y posteriormente de las tubulares (Poortmans, Mathieu, De Plaen, 1996). Así, la mayor parte de los trabajos que han estudiado la composición de la orina formada durante el ejercicio físico han encontrado alteraciones del tipo de hematuria, proteinuria y/o cilindruria.

Eventualmente, debe considerarse la posibilidad de que el ejercicio físico intenso pueda desencadenar cierto grado de “lesión” en la nefrona, sobretodo si es practicado por personas no entrenadas y en condiciones ambientales de alta temperatura y humedad ambiental. En este sentido, algunos estudios de principios de la década de los años 60 ya hablaban de daño de la función glomerular, cuando no de la función glomérulo-tubular (Howenstine, 1960; Arnett, Gardner, 1961; Smith, 1968); sin embargo, afortunadamente en la mayoría de casos las alteraciones encontradas son sólo de carácter funcional (Gardner, 1991), y reversibles en un plazo de 24 –36 horas (Gilli y cols, 1984).

Con independencia de esto, parece claro que el grado de alteración de la función renal está en relación directa con la intensidad relativa del trabajo físico realizado (Poortmans, 1984; Freund y cols, 1991), y con la temperatura ambiente (Neviackas, Bauer, 1981), siendo mayor en ejercicios intensos y de larga duración, realizados a altas temperaturas ambientales.

En cualquier caso, las modificaciones en el volumen y composición de la orina producida durante el ejercicio físico son muy variables y van a depender, además de la intensidad y duración del mismo, de otros factores, tales como de si ha existido o no rehidratación y de qué tipo (Poortmans, 1984, McConell y cols,

1997), de las condiciones climáticas en las que se ha realizado (temperatura, humedad, viento, etc) (López y Fernández, 1998), y de factores individuales (Barbany, 1990).

A continuación, revisaremos las modificaciones inducidas por el ejercicio físico sobre la función renal, poniendo especial énfasis en la excreción urinaria de aquellos parámetros bioquímicos más directamente relacionados con la etiopatogenia de la nefrolitiasis.

## 8.1.- MODIFICACIONES DE LA HEMODINÁMICA RENAL DURANTE EL EJERCICIO.

### 8.1.1.- FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y EJERCICIO FÍSICO.

El ejercicio físico induce profundas modificaciones sobre los parámetros hemodinámicos renales (Poortmans, 1984), debido fundamentalmente a: 1) el aumento del gasto cardiaco, el cual puede llegar a aumentar hasta 5-6 veces (25-30 l / min) con respecto a sus valores de reposo (5 l / min); y que se produce, a su vez, tanto como consecuencia del aumento del retorno venoso y, por tanto, del volumen sistólico, como de la frecuencia cardiaca; y 2) la redistribución del flujo sanguíneo, de tal forma que el porcentaje de gasto cardiaco que se dirige al músculo puede llegar a ser hasta un 85 % mayor del existente en reposo (García, Rojo, 1992, Pérez, 1998). La redistribución de la circulación se produce, fundamentalmente, debido a la vasodilatación de las arteriolas musculares, la cual es consecuencia, a su vez, de estímulos parasimpáticos directos, y de efectos metabólicos locales (descenso del pH y PO<sub>2</sub>, y aumento de las concentraciones de lactato y adenosina) (García, Rojo, 1992).

El aumento del flujo sanguíneo muscular se produce, sin embargo, en detrimento de la irrigación de otros órganos, entre ellos el riñón, motivo por el

cual disminuye el flujo sanguíneo renal (FSR) eficaz (Grimby, 1965; Castenfors, Mossfeldt, Piscator, 1967).

La disminución del FSR es proporcional a la intensidad del ejercicio (Poortmans, 1984; Suzuki, Machida, 1996). Así, mientras es prácticamente inexistente en esfuerzos de intensidad inferior al 40 % del  $VO_{2máx}$  (Barbany, 1990); en esfuerzos moderados al 50 % del  $VO_{2máx}$  puede disminuir hasta un 30 %, y en esfuerzos de intensidad superior al 65 % del  $VO_{2máx}$  hasta un 75 % (García, Rojo, 1992, Pérez, 1998).

La disminución del FSR durante el ejercicio se debe, además de a la redistribución circulatoria, al aumento de la actividad simpática renal, de los niveles plasmáticos de catecolaminas, de la secreción de renina, angiotensina II, y aldosterona, y también de hormona antidiurética (ADH) (Kosunen, Pakarinen, 1976; Melin, cols, 1980; Staessen y cols, 1987; Suzuki, Machida, 1996). Estos sistemas vasoconstrictores actúan sobre las arteriolas aferentes y eferentes, predominando su acción sobre las últimas (Poortmans, 1984; García, Rojo, 1992).

En efecto, durante el ejercicio físico intenso y prologado se produce una importante descarga simpática renal que induce una importante vasoconstricción de las arteriolas renales. Este aumento del tono simpático puede tener un origen reflejo, producirse como respuesta renal a la disminución de la presión arterial local, o bien proceder del estímulo de los barorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico, barorreceptores venosos y cardiacos, quimiorreceptores periféricos (sensibles a la hipoxia), o de centros nerviosos superiores del encéfalo, de la misma forma como ocurre en situaciones emocionales (García, Rojo, 1992).

La disminución del FSR inducida por el ejercicio es, no obstante, transitoria, ya que vuelve a sus valores de reposo entre 30-60 minutos después de haber finalizado el mismo (Gardner, 1991; García, Rojo, 1992).

Estudios realizados en cicloergómetro y tapiz rodante demuestran una disminución del FSR a medida que aumenta la carga de trabajo; sin embargo, dicha disminución es mayor cuando el ejercicio se realiza en tapiz rodante, lo cual demuestra que para la misma carga de trabajo el ejercicio realizado en

bipedestación produce mayores alteraciones en la función renal que el ejercicio realizado en sedestación o en decúbito (Castenfors, 1967a; Castenfors, Mossfeldt, Piscator, 1967; Castenfors, Piscator, 1967).

En condiciones de reposo la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo no es uniforme. Así, mientras el flujo cortical representa alrededor del 75-99 % del FSR, el 1-25 % restante corresponde al flujo medular (Pérez, 1998; Guyton, Hall, 2000; Darnell, Poch, 2000). El FSR va disminuyendo progresivamente desde la corteza hasta las zonas más profundas de la médula, hasta llegar a valores de 0,5 ml / min / gr (García, Rojo, 1992). De modo característico, la papila es un territorio escasamente irrigado, ya que tan sólo recibe el 1 % del FSR total (Darnell, Poch, 2000).

No se ha podido medir la distribución intrarrenal del FSR durante el ejercicio en el hombre por las dificultades técnicas que ello conlleva; sin embargo, los estudios llevados a cabo en animales revelan que durante el ejercicio físico no existen cambios en la misma (Pérez, 1998).

Por otra parte, las prostaglandinas (PgE<sub>1</sub> y PgE<sub>2</sub>) incrementan el flujo sanguíneo de la corteza renal y disminuyen el mismo en la médula (Ganong, 1990). En este sentido, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede inducir considerables disminuciones del FSR y la tasa de filtración glomerular (TFG) (Walker y cols, 1994; Farquhar y cols, 1999); sin embargo, estos efectos no parece que adquieran especial relevancia durante la realización de ejercicio físico moderado en sujetos bien hidratados, si bien aumentan la acción de la ADH y, por tanto, la reabsorción de agua (Farquhar, Kenney, 1999).

### 8.1.2.- FILTRACIÓN GLOMERULAR Y EJERCICIO FÍSICO.

Aunque durante el ejercicio físico la TFG disminuye de forma paralela a la disminución del FSR (Kachadorian, 1972), y de forma proporcional a la

intensidad del esfuerzo, su afectación es, sin embargo, menor que la del FSR (Poortmans, 1984; Gardner, 1991).

Los cambios producidos en el filtrado glomerular son debidos a la puesta en marcha de los mecanismos reguladores de la hemodinámica renal, los cuales inducen una vasoconstricción de la arteriola aferente y, sobretudo, eferente (Galbo, 1982). Así, la vasoconstricción aferente, al disminuir el FSR producirá una disminución de la TFG; sin embargo, como simultáneamente existe una vasoconstricción más intensa a nivel de la arteriola eferente el resultado es un aumento de la presión hidrostática retrógrada del capilar glomerular (PHG), lo que hará que la disminución de la TFG sea menos intensa de lo que cabría esperar. Por tanto, aunque disminuye el FSR, el mantenimiento de la PHG hace que la TFG no disminuya tanto como el FSR, motivo por el que aumenta la fracción de filtración (FF) (García, Rojo, 1992). Así, tras un esfuerzo máximo, una disminución del 50 % del FSR se acompaña de una disminución de la TFG de sólo el 30 %, lo cual conlleva, como es lógico, un aumento de la FF de casi el 25 % (Castenfors, 1967b). Este aumento de la FF durante el ejercicio físico intenso traduce la necesidad de mantener la TFG constante, a pesar de la gran disminución del FSR.

El aumento de la FF es proporcional a la intensidad del ejercicio. Así, la FF puede pasar de un valor de 0,20 en reposo a un valor de 0,67 durante el ejercicio intenso (García, Rojo, 1992), o lo que es equivalente, aumentar entre un 15 y 67 % durante la realización de ejercicios moderados o intensos, respectivamente (Cianflocco, 1992; Pérez, 1998).

Parece ser que la TFG se mantiene a menos que la intensidad del ejercicio aumente por encima del 50 % del  $VO_{2m\acute{a}x}$ . En este sentido, Mohan, Sellens y McVicar (1993), comunican que 1 hora de ejercicio al 40 % del  $VO_{2m\acute{a}x}$  no afecta a la TFG; sin embargo, una vez superada la intensidad del 50 % del  $VO_{2m\acute{a}x}$  la TFG puede disminuir hasta un 50 % respecto a los valores de reposo (Cianflocco, 1992; Poortmans, Vanderstraeten, 1994). Para Pérez (1998), expresado en términos de frecuencia cardiaca, la TFG se alteraría con

intensidades de trabajo superiores a los 130-140 ciclos / min, aunque esto es muy relativo y dependerá en todo caso de la condición física individual de cada sujeto.

Parece ser que existe un umbral de activación del sistema simpático y del resto de sistemas endocrinológicos durante el ejercicio físico que se correspondería con la intensidad de ejercicio equivalente al umbral anaeróbico (Chicharro y cols, 1994; Pérez, 1998), por lo que la activación de estos sistemas, más que producirse para un porcentaje de  $VO_{2máx}$  o una frecuencia cardiaca determinadas, se produciría en el momento de cruzar el umbral anaeróbico, donde existirá un porcentaje de  $VO_{2máx}$  y una frecuencia cardiaca que serán diferentes en cada caso, dependiendo del nivel de condición física.

Con respecto a la barrera de filtración, como consecuencia de la isquemia relativa y del mantenimiento e incluso aumento de la PHG, se origina un aumento de la permeabilidad para facilitar y coadyuvar al mantenimiento de la TFG, a pesar de la disminución del FSR. Por ello, se filtran elementos formes sanguíneos y macropartículas que en condiciones de reposo no lo hacen; o bien, si lo hacen, es en muy pequeña cantidad. De esta forma se explica el aumento de proteínas en el filtrado glomerular (Castenfors, 1967b; Castenfors, Piscator, 1967; Barbany, 1990; García, Rojo, 1992).

En otro orden de cosas, el hecho de que en el perro y en otros animales no se produzcan modificaciones importantes en el valor del FSR ni de la TFG durante el ejercicio físico hace pensar de nuevo en la importancia de la bipedestación en la disminución de los parámetros hemodinámicos. De hecho, cuando se analizan las modificaciones de los parámetros hemodinámicos durante el ejercicio físico realizado en decúbito, los cambios observados son mucho menores o, incluso, no se producen (Castenfors, 1967a; Castenfors, Piscator, 1967; Barbany, 1990).

En cuanto a las condiciones ambientales, el FSR disminuye de forma paralela en reposo y en ejercicio en los distintos ambientes de frío y calor, obteniéndose en ambas situaciones aumentos de la fracción de filtración (FF). Sin embargo, el aumento de la FF es mayor si el ejercicio se realiza a 21 °C que si se

hace a 50 °C, debido a que aunque en las dos situaciones disminuye el FSR el ejercicio realizado a 21 °C no induce modificaciones en la TFG. Se cree que el principal mecanismo implicado en estos cambios hemodinámicos es la vasoconstricción de la arteriola eferente y el aumento de ADH (García, Rojo, 1992; Pérez, 1998).

Finalmente, un factor que puede aumentar la disminución del FSR y de la TFG durante el ejercicio físico es la sudoración excesiva, de tal forma que el ejercicio realizado en condiciones de calor y deshidratación, con pérdidas de agua del 4-8 % del peso corporal, origina las mayores disminuciones del FSR y de la TFG. En este sentido, existen estudios a favor de que una buena hidratación antes y durante el ejercicio pueda minimizar este efecto (Castenfors, 1967b; Gardner, 1991; Pérez, 1998).

## 8.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA ORINA DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO.

### 8.2.1.- VOLUMEN DE EXCRECIÓN DE AGUA.

Existe acuerdo general en que el ejercicio intenso y/o prolongado produce una disminución de la diuresis (Castenfors, 1967b; Kachadorian, Johnson, 1970b; Melin y cols, 1980; Poortmans, 1984), dando lugar a las llamadas “oligurias de esfuerzo”.

Dicha disminución, aunque proporcional a la intensidad y duración del ejercicio será, sin embargo, variable en función del grado de deshidratación o rehidratación llevados a cabo durante el esfuerzo, la variabilidad interpersonal, el componente emocional, las condiciones ambientales (alta temperatura y humedad ambiental), etc; factores todos ellos que van a condicionar un flujo de orina imprevisible (García, Rojo, 1992; Pérez, 1998).

Por el contrario, el ejercicio físico moderado y/o de corta duración (caminar), parece ser que aumenta el volumen de orina, tal vez como resultado de

una menor activación simpática, lo que originaría un predominio de agentes vasodilatadores (prostaglandinas) que al aumentar el FSR aumentarían también la excreción de solutos, los cuales retendrían un mayor volumen de agua en los túbulos por efecto osmótico (Barbany, 1990; Pérez, 1998).

Así pues, parece ser que la respuesta renal al ejercicio físico está condicionada fundamentalmente por la intensidad del mismo, de tal forma que la diuresis disminuirá o aumentará dependiendo del predominio de factores vasoconstrictores (catecolaminas, sistema renina-angiotensina, ADH) o vasodilatadores (prostaglandinas) actuando sobre la hemodinámica renal (Virvidakis y cols, 1986).

El control del equilibrio hidroelectrolítico durante la realización del ejercicio físico se realiza a través de dos mecanismos:

1) Aumento de la ingestión de agua a través del estímulo de la sed.

Mediado en parte por el aumento de la angiotensina II. Este mecanismo es poco efectivo, puesto que aparece cuando ya existe algún grado de deshidratación y desaparece antes de que la rehidratación sea completa.

2) Disminución de la diuresis, “antidiuresis del ejercicio” u “oligurias de esfuerzo”.

Consiste en una disminución del flujo urinario, que puede llegar a descender desde valores normales de 1 ml / min a valores de 0,5 ml / min (Knochel, 1977).

En la llamada “anti-diuresis del ejercicio” parecen estar implicados 4 factores:

### 2.1.- Disminución del aclaramiento de agua libre.

Dicha disminución es secundaria al aumento de las concentraciones plasmáticas de ADH y aldosterona (Wade, Claybaugh, 1980).

El aumento de las concentraciones plasmáticas de ADH sería debido a 1) un aumento de su liberación, debido a su vez a: 1.1) la acción de factores neurógenos; 1.2) la hiperosmolaridad e hipovolemia existentes (Castenfors, 1967b; Castenfors, Piscator. 1967); y 1.3) en parte también a la acción de la angiotensina II (García, Rojo, 1992); y 2) a una disminución de su catabolismo hepático, lo cual contribuiría al aumento de sus niveles plasmáticos y de sus efectos sobre la diuresis. En este sentido, se ha descrito una buena correlación entre los niveles plasmáticos de ADH y la intensidad del ejercicio (García, Rojo, 1992).

La ADH actuaría produciendo, además de un aumento de la reabsorción de agua a nivel del tubo colector, una vasoconstricción renal y una contracción mesangial, lo cual disminuiría el FSR y la TFG, respectivamente. Por otra parte, la ADH también estimularía la producción de prostaglandinas, las cuales intentan contrarrestar sus efectos constrictores (Pérez, 1998).

### 2.2.- Aumento de la reabsorción de sodio.

Debido fundamentalmente a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Estudios llevados a cabo por Bozovic y Castenfors (1967a); Bozovic y Castenfors (1967b); Collier, Keddie y Robinson (1975); Maher y cols (1975); Kosunen, Pakarinen (1976); Costill (1977); Wade y Claybaugh (1980); y Gilli y cols (1984), demuestran que las actividades de la renina plasmática y la aldosterona se encuentran muy elevadas durante el ejercicio intenso y/o prolongado, pudiendo superar dos veces los valores de reposo; y que según la duración del ejercicio, la aldosterona puede estar elevada durante varias horas o

días (Maher y cols, 1975), aunque el máximo de actividad de la renina se alcanza poco después de terminar el ejercicio (Bozovic, Castenfors, 1967b).

Asimismo, la respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona al ejercicio es menor si éste se realiza en altitud (4.300 m) y de forma aguda (Maher y cols, 1975).

El mecanismo de la activación renal durante el esfuerzo en humanos parece estar mediado a través del sistema nervioso simpático, pues se han podido apreciar niveles aumentados de catecolaminas y renina en plasma (Chodakowska y cols, 1975). En este sentido, la administración de ácido etacrínico durante la realización de un esfuerzo aumentó los niveles de renina por encima del de los controles, a pesar de ser un diurético ahorrador de sodio (Castenfors, 1967b). De la misma forma, la administración de dihidralazina (vasodilatador) no redujo los niveles de renina inducidos por el ejercicio (Bozovic, Castenfors, 1967a), todo lo cual induce a pensar que la vasoconstricción renal per se y los niveles de sodio, no son los únicos factores que intervienen en la elevación de la actividad plasmática de la renina durante el ejercicio, y que el factor neurógeno debe ejercer también un papel fundamental.

### 2.3.- Disminución del aclaramiento osmolar.

Además de la disminución de la eliminación de sodio por el riñón, también existe una disminución de la eliminación urinaria de urea, fosfatos, y cloruros (Refsum, Stromme, 1975), lo cual contribuye, sin duda, al aumento de la osmolalidad plasmática y, secundariamente, a la disminución de la diuresis.

### 2.4.- Disminución de la tasa de filtración glomerular.

No siempre evidente en los primeros momentos del esfuerzo, aunque existe una significativa correlación entre el grado de deshidratación, la

disminución de la TFG y la diuresis postesfuerzo (Castenfors, 1967b, Poortmans, 1984).

Toda esta secuencia de fenómenos se normaliza en 2-3 horas.

### 8.2.2.- DENSIDAD Y pH URINARIOS.

La medida de la densidad o gravedad específica urinaria es un forma sencilla, aunque inexacta, de estimar la concentración total de solutos en una muestra de orina, ya que sobrevalora la misma cuando la orina contiene cantidades elevadas de glucosa o proteínas.

La densidad de un ultrafiltrado del plasma es de 1.010, mientras que la de una muestra de orina concentrada al máximo se aproxima a 1.035 (Ganong, 1990)

La densidad de la orina postesfuerzo es muy variable, dependiendo de si se ha realizado correctamente o no la pertinente reposición hídrica. (Barbany, 1990; López, Fernández, 1998). Por ello, existen estudios en los que el aclaramiento osmolar disminuyó después de una maratón (Irving y cols, 1986a), otros en los que no se modificó significativamente (Fasset y cols, 1982), y otros en los que incluso aumentó (Ponce, Cruz, 1988).

En cuanto al pH urinario, su rango fisiológico puede oscilar entre 4,5 y 8,0 (Guyton, Hall, 2000); sin embargo, en condiciones normales suele ser ácido e inferior a 6,5, debido a que la orina debe eliminar el exceso de producción diaria de ácidos no volátiles.

Durante el ejercicio físico con fuerte componente anaeróbico, la concentración plasmática de  $H^+$  se encuentra muy aumentada. El exceso de  $H^+$  es secretado a la luz tubular donde debe ser neutralizado. La escasa presencia de bases (fosfatos y sulfatos) en el filtrado glomerular obliga a una importante actividad de síntesis de  $NH_3$  (base débil) por parte de las propias células tubulares (proceso de amoniogénesis), gracias a lo cual los  $H^+$  son neutralizados y eliminados en forma de  $NH_4^+$ . Así y todo, se observan pequeñas disminuciones

del pH urinario (Fasset, Horgan, Mathew, 1982), debido a: 1) el descenso del flujo urinario, lo que da lugar a una mayor concentración de ácidos; 2) la disminución de la filtración de  $\text{NaHCO}_3$ , y 3) el aumento de la producción de esteroides adrenales (Pérez, 1998).

Oponiéndose a una mayor acidez urinaria estaría la hiperventilación del ejercicio, lo que conllevaría una menor disminución del pH plasmático, y también una menor capacidad de reabsorción tubular para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{HCO}_3^-$  (García, Rojo, 1992).

En contraposición, el ejercicio moderado parece ser que tiende a provocar aumentos del pH urinario con cierta tendencia hacia la alcalinidad, debido a una situación de competitividad que se establece a nivel de las células tubulares entre el  $\text{K}^+$  y los  $\text{H}^+$  (Kachadorian, Johnson, 1970b).

En definitiva, las investigaciones llevadas a cabo indican que una ingesta hídrica adecuada antes y durante el ejercicio físico influye favorablemente sobre la tendencia a la deshidratación, reducción de la TFG e incremento de actividad de la ADH que acompañan o siguen inmediatamente a un ejercicio agotador (Poortmans, 1984; Wade, 1984).

### 8.2.3.- EXCRECIÓN DE ELECTROLITOS Y OTROS SOLUTOS.

En cuanto a los electrolitos y solutos en general, el ejercicio físico intenso y prolongado induce cambios y modificaciones en la excreción urinaria de los mismos (Poortmans, 1984). Sin embargo, dichos cambios son mucho peor conocidos que los producidos a nivel de la hemodinámica renal (FSR y TFG). Ello se debe fundamentalmente, a que han sido menos investigados, especialmente los más directamente relacionados con la etiopatogenia de la nefrolitiasis, y a que los datos obtenidos son a menudo dispares, cuando no contradictorios.

### **8.2.3.1.- Excreción urinaria de sodio y cloro.**

En relación con el  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , la mayoría de autores coinciden en que durante el ejercicio intenso de corta o larga duración, se produce un aumento de la reabsorción tubular de ambos iones, con la consiguiente disminución de su excreción urinaria (Poortmans, 1984; Irving y cols, 1986a; Gardner, 1991).

El aumento de dicha reabsorción está mediado por varios mecanismos, en los que el sistema nervioso simpático juega un papel importante. Así, el aumento del tono simpático renal estimulará a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos de las arteriolas, induciendo una vasoconstricción que disminuirá el FSR y la tasa de filtración del  $\text{Na}^+$ ; y también a los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares, los cuales activarán, a su vez, al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona aumentará la reabsorción tubular de agua,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , a través de un mecanismo rápido y otro lento. El mecanismo rápido actuará indirectamente, a través de la disminución de la TFG producida por la vasoconstricción de la arteriola eferente; y directamente, al aumentar la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a través de la estimulación de los receptores  $\alpha_1$  de las células del TCP. El mecanismo lento, por su parte, aumentará la secreción de aldosterona, la cual tardará entre 40-60 minutos en estimular a nivel del TCD y colector la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y agua, y la secreción de  $\text{K}^+$  (García, Rojo, 1992).

La reabsorción de  $\text{Cl}^-$  aumenta, además, cuando disminuye la de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , y viceversa; de manera que la concentración plasmática de  $\text{Cl}^-$  varía de forma inversa a la de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , manteniéndose constante la concentración total de aniones (Guyton, Hall, 2000).

### **8.2.3.2.- Excreción urinaria de potasio.**

Los resultados sobre la excreción urinaria de  $K^+$  son muy contradictorios y varían de forma poco previsible (Kachadorian, 1972). Así, mientras unos estudios encuentran un aumento de la excreción del mismo tras la realización de ejercicio intenso y prolongado (Castenfors, 1967a), explicable por la hemólisis de los hematíes presentes en la orina, así como por el aumento del catabolismo y de la concentración y actividad de la aldosterona, otros no encuentran variaciones (Poortmans, 1984), y algunos otros incluso observan disminuciones de la fracción excretada después del ejercicio físico (Pérez, 1998).

Es posible que estas diferencias estén relacionadas con diversos factores, tales como el grado de hidratación y la duración del ejercicio (García, Rojo, 1992), la dieta (Costill, 1977), o el clima (Knochel, 1977).

Así, la disminución de la ingesta de  $K^+$  con la dieta no sólo provoca una disminución de su excreción urinaria durante el esfuerzo, a pesar del aumento de las concentraciones plasmáticas de aldosterona, sino también una disminución de la propia diuresis (Costill, 1977).

Del mismo modo, la excreción urinaria de  $K^+$  es menor si el ejercicio se realiza en ambientes cálidos que si se realiza en ambientes fríos, quizás por el déficit corporal de  $K^+$  que puede llegar a existir en el primer caso (Knochel, 1977).

### **8.2.3.3.- Excreción urinaria de calcio.**

A nivel renal, el  $Ca^{++}$  se filtra y se reabsorbe pero no se secreta (Guyton, Hall, 2000). En condiciones normales, se filtran diariamente 9-10 gr de  $Ca^{++}$ , de los cuales se reabsorberá el 98-99 %, excretándose únicamente el 1-2 % del total filtrado (Massry, Friedler, Coburn, 1973).

El 60 % de la reabsorción tubular del  $Ca^{++}$  se realiza en el TCP y asa de Henle por un mecanismo de transporte activo, de forma muy similar a como lo

hace el  $\text{Na}^+$ . Dicha reabsorción es isotónica, de tal forma que al final del TCP, la relación entre la concentración del líquido tubular y la del plasma es igual a uno (Prats, 1984).

El 40 % del  $\text{Ca}^{++}$  restante se reabsorbe en la rama ascendente del asa de Henle y en el TCD, por lo que, al igual que el  $\text{Na}^+$ , el  $\text{Ca}^{++}$  es concentrado de forma importante en la médula renal por un sistema multiplicador a contracorriente. Debido a esto existe una alta concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en la médula, pudiendo producirse depósitos del mismo en situaciones patológicas, tales como la nefrocalcinosis. El 5-10 % del  $\text{Ca}^{++}$  que llega al TCD es reabsorbido a este nivel (Prats, 1984). La reabsorción a estos niveles está regulada por la acción de la PTH (Ganong, 1990).

Entre los factores que influyen sobre la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$  se encuentran: 1) el grado de vasodilatación renal; 2) la excreción de  $\text{Na}^+$  y la expansión del volumen extracelular; 3) los niveles séricos de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$ ; 4) la excreción de fosfatos; 5) el estado del equilibrio ácido-base; 6) los diuréticos tiazídicos; y 7) la acción de la PTH y la calcitonina (Pinto, 1993d; Guyton, Hall, 2000).

1) La vasodilatación renal y el aumento del filtrado glomerular aumentan la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$ , aunque no en cantidades significativas (Pinto, 1993d).

2) A nivel del TCP, la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  suele ser paralela a la de  $\text{Na}^+$  y agua (Guyton, Hall, 2000), de tal forma que el aumento de excreción de  $\text{Na}^+$  acarrea un aumento de la excreción de  $\text{Ca}^{++}$ . Por tanto, cuando se produce una expansión de volumen o una ascenso de la presión arterial (fenómenos ambos que reducen la reabsorción proximal de  $\text{Na}^+$  y agua) disminuye también la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  y, por consiguiente, aumenta su excreción en la orina. Por el contrario, cuando el volumen extracelular se contrae o la presión arterial disminuye también lo hace la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ , debido sobretudo al aumento de su reabsorción a nivel del TCP.

3) Sin embargo, y en contraste con lo anterior, un aumento de la filtración glomerular de  $\text{Ca}^{++}$  secundario a una hipercalcemia, produce un aumento importante de la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$ . No obstante, la excreción de  $\text{Na}^+$  es comparativamente bastante menor que la del  $\text{Ca}^{++}$ . De forma similar, la hipermagnesemia origina un aumento de la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$ , con predominio de la del primero (Pinto, 1993d).

4) Otro factor que influye en la reabsorción del  $\text{Ca}^{++}$  es la concentración plasmática de fósforo. Cuando ésta aumenta (hiperfosfatemia) también lo hace la secreción de PTH y, por tanto, la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$ , disminuyendo así su excreción urinaria. Por el contrario, cuando disminuye (hipofosfatemia) aumenta la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$ .

5) La acidosis metabólica estimula la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$ , en tanto que la alcalosis metabólica la disminuye. La mayor parte de este efecto se debe a cambios en la reabsorción a nivel de los segmentos más distales de la nefrona (Guyton, Hall, 2000).

Otros autores opinan, sin embargo, que la acidosis metabólica estimula la excreción urinaria de calcio al aumentar su filtración y disminuir su reabsorción (Sakhae y cols, 1987; Pinto, 1993d; Ashizama y cols, 1997).

6) La administración de diuréticos tiazídicos disminuye de forma importante las hipercalcemias renales, siendo la base para el tratamiento de las mismas. El mecanismo de acción no se conoce del todo, aunque se cree que actúan originando una deplección extracelular de  $\text{Ca}^{++}$  que induce, a su vez, un aumento de la reabsorción proximal de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$ . De esta manera, el líquido tubular a nivel del TCD se encuentra hiposaturado de ambos iones. A este nivel, las tiazidas inhiben la reabsorción del  $\text{Na}^+$  independientemente de la del  $\text{Ca}^{++}$  (Pinto, 1993d).

7) A nivel del TCD, la PTH aumenta la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  e inhibe la del fósforo,  $\text{Na}^+$  y  $\text{CO}_3\text{H}$ . A nivel de la porción gruesa ascendente del asa de Henle y del TCD, la PTH también actúa aumentando la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$ ,

aunque en este caso no tiene relación con la del  $\text{Na}^+$ . Por tanto, las disminuciones de PTH aumentarán la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$ , en tanto que los aumentos la disminuirán (Pinto, 1993d).

Así pues, los factores que aumentan la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$  y, por tanto, disminuyen su excreción renal son: 1) la disminución del volumen de líquido extracelular y/o de la presión arterial; 2) la vasoconstricción renal; 3) la hipocalcemia e hipomagnesemia; 4) la hiperfosfatemia; 5) la acidosis metabólica (Guyton, Hall, 2000); y 6) el aumento de las concentraciones plasmáticas de PTH.

Por el contrario, los factores que disminuyen la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$  y, por tanto, aumentan su excreción renal son: 1) el aumento del volumen de líquido extracelular y/o presión arterial; 2) la vasodilatación renal; 3) la hipercalcemia e hipermagnesemia; 4) la hipofosfatemia; 5) la alcalosis metabólica (Guyton, Hall, 2000); y 6) la disminución de las concentraciones plasmáticas de PTH.

En definitiva, y tal como sucede con otros iones, la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  se ajusta a las necesidades del organismo. Así, cuando aumenta su ingestión también lo hace la excreción renal, si bien gran parte del  $\text{Ca}^{++}$  ingerido se elimina con las heces. Por el contrario, en caso de deplección su excreción renal disminuye debido a que aumenta la reabsorción tubular.

En relación con la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  y el ejercicio, se han descrito desde ausencias de cambios significativos hasta disminuciones tras una carrera de 20 km (García, Rojo, 1992).

#### **8.2.3.4.- Excreción urinaria de fosfatos.**

Entre el 80 y 85 % del fósforo inorgánico filtrado se reabsorbe normalmente en el TCP. Dicha reabsorción se realiza a través de un transportador específico sodio-dependiente

(Rodríguez-Soriano, Poch, 2000), y está controlada por un mecanismo de exceso de flujo, debido al transporte máximo de reabsorción de fosfato de los túbulos (0,1 mmol / min), el cual es independiente de la PTH (Torres, 2000).

No obstante lo anterior, la PTH puede desempeñar también un importante papel en la excreción urinaria de fosfato disminuyendo la permeabilidad y, por tanto, la reabsorción de fosforo inorgánico a través de la membrana luminal, por lo que una gran proporción de fosfato tubular se pierde por la orina. De esta forma, siempre que aumenta la PTH plasmática disminuye la reabsorción de fosfato tubular y aumenta la cantidad excretada (Pinto, 1993d).

En relación al anión fosfato, diversos autores encuentran una disminución en su excreción urinaria con el ejercicio (Poortmans, 1984; García, Rojo, 1992).

#### **8.2.3.5.- Excreción urinaria de magnesio.**

La regulación de la excreción renal de  $Mg^{++}$  se logra principalmente a través de los correspondientes cambios en su reabsorción tubular. El TCP suele reabsorber sólo el 25 % del  $Mg^{++}$  filtrado, siendo la porción ascendente del asa de Henle el lugar donde se reabsorbe hasta un 70 % del resto, posiblemente en relación con la bomba de  $Cl^{-}$ . Esta proporción es mayor o menor dependiendo de que exista, respectivamente, una deplección o sobrecarga del mismo. El TCD y los tubos colectores reabsorben habitualmente menos de 5 % del  $Mg^{++}$  filtrado (Pinto, 1993g).

No se conocen con exactitud los mecanismos que regulan la excreción del  $Mg^{++}$ , pero las siguientes alteraciones incrementan su excreción urinaria: 1) el aumento de su concentración en el líquido extracelular; 2) la expansión del volumen extracelular; 3) el aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  en el líquido extracelular (Guyton, Hall, 2000; y 4) la alcalosis metabólica, mientras que la acidosis metabólica la disminuye (Pinto, 1993g).

El  $Mg^{++}$  es antagónico del  $Ca^{++}$  en su forma de actuar. La correlación entre ambos cationes es importante. La mejor manera de expresarlo es a través del cociente urinario calcio / magnesio ( $Ca^{++} / Mg^{++}$ ). En condiciones normales, este cociente tiene un valor máximo de 2. Valores superiores indican una hipomagnesuria, absoluta o relativa. El incremento del cociente  $Ca^{++} / Mg^{++}$  por encima de 2, constituye el 52 % de todos los casos de litiasis recidivante (Pinto, 1993g).

Respecto a la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  durante el ejercicio prolongado, Pérez (1998), comunica que es menor que en reposo.

#### **8.2.3.6.- Excreción urinaria de oxalato.**

El oxalato es filtrado por el glomérulo, reabsorbido, y posteriormente secretado por el TCP. Su aclaramiento oscila entre 101 y 217 ml / min, y el cociente oxalato / creatinina a nivel del TCP en condiciones normales oscila entre 1,33-2,9, lo cual sugiere una secreción tubular neta a este nivel (Williams, Johnson, Smith, 1971).

Williams, Johnson, y Smith (1971), han observado a nivel del TCP un cociente oxalato / inulina 2,3 veces mayor que la unidad, lo cual confirma la importancia de la secreción tubular a este nivel. Este cociente permanece constante a lo largo de todo el TCD y colector; sin embargo, en los segmentos más distales de la nefrona las concentraciones relativas de oxalato pueden aumentar aún más si se produce un aumento de la reabsorción de agua.

Aunque la reabsorción de oxalato por el túbulo renal es poco significativa, (Pinto, 1993e), en modelos experimentales se ha podido constatar que el transporte de oxalato a nivel de las células tubulares se realiza a través de la membrana apical, mediante su intercambio con el  $Cl^-$  (Karniski, Aronson, 1987), y de la membrana basolateral, a través del intercambio con bicarbonato y sulfato (Kuo, Aronson, 1988); y que dicho intercambio no se afecta ni por las diferencias de potencial de membrana, ni tampoco por los cambios de

concentración transmembrana de  $\text{Na}^+$  (Koul y cols, 1992). Sin embargo, Yanagawa y cols (1992), han observado en una suspensión de células papilares de riñón de rata una disminución del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular tras la exposición de dichas células a concentraciones variables de oxalato cálcico.

### **8.2.3.7.- Excreción urinaria de ácido úrico.**

La eliminación del ácido úrico por el riñón se realiza a través de un complejo proceso de filtración, reabsorción y secreción. En el glomérulo renal se filtra la totalidad del ácido úrico libre, que representa el 95 % del total en el plasma, ya que el 5 % restante se encuentra ligado a las proteínas, fundamentalmente a la albúmina. En la zona inicial del TCP se reabsorbe hasta el 98 % del ácido úrico filtrado, para ser posteriormente secretado entre un 50 y un 85 % un poco más distalmente en el mismo TCP. Una segunda reabsorción vuelve a tener lugar en el TCD, siendo la denominada reabsorción postsecreción, cuya realidad queda demostrada por la presencia en la orina de 24 horas de sujetos normales de sólo un 12 % del ácido úrico filtrado. Así, la cantidad de ácido úrico que se excreta por la orina depende del filtrado glomerular, de la reabsorción y secreción tubular proximal, y de la reabsorción postsecreción o tubular distal (Espinós y cols, 1988).

La regulación de la excreción renal de ácido úrico viene dada por los niveles de uricemia, de tal manera que cuando aumenta ésta también lo hace la filtración y la secreción renal, tratando así de eliminar su exceso.

Además de ácido úrico, en la orina pueden encontrarse otras purinas y derivados, tales como adenina, guanina, hipoxantina y metilguanina; en cambio, los nucleósidos: adenosina, inosina, y guanosina no se detectan (Pinto, 1993f).

### **8.2.3.8.- Excreción urinaria de citrato.**

A nivel renal el glomérulo filtra libremente el citrato. El TCP participa en un doble proceso de absorción y secreción. Tres son los factores que determinan que exista absorción o secreción: 1) la concentración de citrato en el túbulo; 2) el pH del líquido tubular; y 3) la concentración de citrato en el plasma (Pinto, 1993g).

1) El aumento de la concentración de citrato en el túbulo renal estimula la reabsorción del mismo.

2) La disminución del pH del líquido tubular también aumenta la reabsorción del citrato. Si no existiera un descenso del pH del líquido tubular la reabsorción del citrato sería insignificante aún existiendo altas concentraciones del mismo en el líquido tubular. A pH plasmático (7,4) el citrato se encuentra completamente ionizado; sin embargo, a pH de 6,7, que es el pH habitual en la luz del TCP, la mayoría se encuentra formando sales sódicas dicarboxílicas y, en menor medida, tricarboxílicas. El citrato ionizado no es reabsorbido por el túbulo renal, sin embargo, la sal sódica es reabsorbida activamente por un mecanismo de cotransporte  $\text{Na}^+$ -dependiente. El citrato reabsorbido es metabolizado en las mitocondrias de las células renales donde a través del ciclo de Krebs proporciona alrededor de un 10% de la energía que necesita el riñón.

3) A nivel plasmático, el transporte de citrato está también conectado al del  $\text{Na}^+$ . A pH de 7,4, la cantidad de citrato sódico es muy limitada, debido a que casi todo el citrato está ionizado, motivo por el que se produce una secreción neta que se añade al citrato filtrado libremente. El mecanismo de secreción es inhibido competitivamente por el ácido paraaminohipúrico. Por tanto, el aumento de la concentración plasmática de citrato estimulará la secreción y, en consecuencia, la excreción urinaria del mismo. Por el contrario, la disminución de la concentración plasmática de citrato disminuirá su excreción urinaria.

Existen algunos datos que apuntan la posibilidad de que exista una secreción de citrato en el TCD (Rapado, 1992).

En resumen, el citrato es filtrado libremente a nivel del glomérulo. Alrededor de 2/3 del citrato filtrado es reabsorbido a nivel del TCP. El control de la reabsorción depende fundamentalmente del pH del túbulo renal y de la concentración plasmática de citrato. Las disminuciones del pH, como ocurre en la acidosis metabólica, provocan una mayor reabsorción a nivel del TCP y un mayor consumo de citrato a nivel mitocondrial. El mayor consumo provoca hipocitratemia y, por ende, una mayor reabsorción tubular. El resultado final es un descenso de la citraturia. La alcalosis metabólica tiene un efecto opuesto.

La excreción urinaria de citrato tiene relación también con ciertas hormonas. Así, ésta está aumentada en la segunda fase del ciclo menstrual, durante el embarazo, y en casos de hiperparatiroidismo primario; y está disminuida por acción de los andrógenos (Costello, Stacey, Franklin 1970).

#### **8.2.3.9.- Excreción urinaria de proteínas.**

La proteinuria postejercicio se conoce desde hace mucho tiempo, siendo detectada ya a finales del siglo XIX por Von Leube en militares sometidos a marchas extenuantes (García, Rojo, 1992).

En 1907, Collier describió la aparición de proteinuria tras el ejercicio, y dedujo que se debía al esfuerzo físico y no a una nefropatía.

En 1956, Gardner efectuó un estudio en el que controló durante dos semanas el sedimento urinario de los jugadores de un equipo de rugby universitario, comprobando que la intensidad de la proteinuria y de la cilindruria se relacionaba con los grados de esfuerzo físico individual. El dato significativo de este estudio fue la observación de que el ejercicio no sólo induce un grado anómalo de proteinuria y un incremento de la cantidad de cilindros hialinos y granulados, sino también la aparición transitoria de cilindros hemáticos. Debido a que el sedimento urinario de los deportistas era similar a los encontrados en pacientes con síndrome nefrítico (proteinuria con cilindros hialinos, granulares y hemáticos), y debido al carácter transitorio de tales anomalías (desaparecen con el

reposo, a diferencia de los que ocurre en las nefritis), Gardner acuñó el término de “Pseudonefritis o Nefritis benigna de los deportistas”.

La existencia de proteinuria ha sido constatada tras la realización de esfuerzos intensos en la mayoría de deportes: ciclismo (Huttonen, Käär y Pietiläinen, 1981), natación, remo (Alyea, Parish, 1958), maratón (Collier, Keddie, Robinson, 1975), fútbol americano, boxeo (Amelar, Solomon, 1954), triatlón (Poortmans, 1992), etc, siendo muchos los estudios que además de recoger su incidencia han tratado de esclarecer su etiopatogenia.

En condiciones normales, el riñón contribuye al mantenimiento de la homeostasis proteica dificultando su filtración y reabsorbiendo casi en su totalidad las que han conseguido filtrarse. Así, aunque el filtrado glomerular puede contener entre 30 y 50 mg de proteínas plasmáticas / 100 ml, éstas serán reabsorbidas casi totalmente. La orina de 24 horas de adultos sanos no contiene más de 150 mg de proteínas. Si se analizan muestras aisladas éstas no deben contener más de 200 mg de proteínas / gr de creatinina, y si se hace un recuento minutado no debe exceder de 100 mg / min. La excreción de cantidades mayores de proteínas debe considerarse siempre como patológica. En el caso de la proteinuria postesfuerzo, ésta suele alcanzar unos valores de 0,5 gr en orina de 24 horas (Castenfors, 1967b; Castenfors, Mossfeldt, Piscator, 1967; Poortmans, Labilloy, 1988).

Los estudios acerca de la naturaleza de la proteinuria postesfuerzo han puesto de manifiesto dos tipos de proteínas: 1) el uromucoide o glucoproteína de Tamm-Horsfall. Derivada de las nefronas yuxtamedulares y tubos colectores, es el componente matriz principal de los cilindros hialinos, teniendo probablemente un significado benigno (Gardner, 1991); y 2) proteínas plasmáticas, sobretudo albúmina (45 %) y globulinas de menor peso molecular (Poortmans, 1984; Poortmans, 1992).

En cuanto a los mecanismos de producción, éstos han sido investigados, entre otros, por Bohrer y cols (1977); Brenner, Hostetter y Humes (1978); y Poortmans (1984), habiendo podido ser reproducida experimentalmente

mediante técnicas de microinyección de adrenalina. En este sentido, la proteinuria postejercicio se puede producir como consecuencia de un aumento de permeabilidad de la barrera glomerular y/o de una disminución de la reabsorción de las proteínas filtradas como consecuencia de la saturación de los mecanismos tubulares de reabsorción.

En el aumento de la permeabilidad de la barrera glomerular estarían implicados varios mecanismos: 1) el sistema renina-angiotensina, el cual contribuiría al aumento de la fracción de filtración proteica a través de las modificaciones hemodinámicas renales (Ganong, 1990, Guyton, Hall, 2000); 2) la pérdida relativa de las cargas negativas de los proteoglicanos de la membrana basal glomerular secundaria a la acidosis metabólica, lo cual haría que aumentara la excreción urinaria de componentes aniónicos (Kanwar, Rosenzweig, Linker, 1983; Pérez, 1998). En este sentido, existe la hipótesis según la cual el ejercicio induciría la liberación plaquetar de proteínas catiónicas, las cuales neutralizarían las cargas aniónicas de las proteínas de la barrera glomerular, lo cual facilitaría y contribuiría, a su vez, al aumento de la filtración de las proteínas plasmáticas (Camusi, Tetta, Hermani, 1986); 3) el tamaño y flexibilidad de las moléculas filtrables en relación con el tamaño del poro de la barrera glomerular (García, Rojo, 1992); y 4) la lesión glomerular secundaria a la acción de los radicales libres. In vivo, se ha demostrado experimentalmente el importante papel del peróxido de oxígeno en el desarrollo de alteraciones glomerulares, postulándose la existencia de una disminución de enzimas neutralizadores de radicales libres en algunas nefritis (Shah, 1988). Como el ejercicio intenso induce la formación de radicales libres, se podría pensar que ello ayudaría a un mayor paso de proteínas plasmáticas a través de la membrana glomerular. Por otra parte, son necesarios estudios que traten de relacionar el aumento del óxido nítrico (mediador inflamatorio de la célula mesangial) y la proteinuria postejercicio (Pfeilschifter, Kunz, Mühl, 1993).

Cuando el ejercicio es intenso (próximo a VO<sub>2</sub> máx), a la alteración de la permeabilidad de la membrana glomerular se asocia una disminución de la

reabsorción tubular de las proteínas de bajo peso molecular. En este sentido, tras un ejercicio extenuante se produce un aumento de la excreción de  $\beta$ 2-microglobulinas, las cuales en condiciones normales se reabsorben en un 99,9 % a nivel del TCP. Este efecto se ha interpretado como una alteración en la reabsorción tubular por saturación, lo que sugiere que la presencia en el filtrado de proteínas de alto peso molecular, como la albúmina, interfiere con la reabsorción de proteínas de peso molecular inferior. Así, en ciclistas profesionales se ha detectado después de una etapa de montaña, un aumento significativo de la excreción urinaria, tanto de albúmina como de  $\beta$ 2-microglobulina (Huttonen, Käär y Pietiläinen, 1981; García, Rojo, 1992).

Así pues, la excreción de proteínas durante el ejercicio se llevaría a cabo en dos fases: 1) una primera fase, en la que la excreción sería grande y estaría relacionada con un aumento de la permeabilidad glomerular; y 2) una segunda fase, de menor excreción, que ocurriría debido al retraso en la reparación del defecto de la membrana glomerular, o bien, de la alteración de la reabsorción tubular secundaria a la isquemia renal (Pérez, 1998).

La proteinuria postesfuerzo es un fenómeno transitorio, que normalmente aparece en los 30 primeros minutos postejercicio, y desaparece a las 24-48 horas de finalizar el mismo (Pérez, 1998); aunque para García y Rojo (1992), la máxima tasa de excreción acontece en los 30 primeros minutos postejercicio, tardando sólo unas 4 horas en volver a sus niveles de reposo. En general, si los esfuerzos son intensos y breves la excreción urinaria de proteínas se normaliza en 1 hora (Poortmans, 1984); sin embargo, si persiste mucho tiempo puede tardar más de 10 horas (Castenfors, Mossfeld, Piscator, 1967). En este sentido, Poortmans (1992), recogió muestras de orina en un grupo de triatletas después de cada uno de los tres eventos: natación, carrera y bicicleta, y observó que la proteinuria acontecía sólo después del primer evento, recuperando los valores de reposo en los otros dos.

El retorno de la proteinuria a valores basales sigue una cinética logarítmica, pero no la creatininuria. Así, si después de un ejercicio el

aclareamiento de creatinina y de paraaminohipúrico se recupera más rápidamente que la excreción de proteínas podemos pensar que existen otros factores causantes de la proteinuria, además de los puramente hemodinámicos (Pérez, 1998).

La proteinuria postejercicio se relaciona más con la intensidad del ejercicio que con la duración del mismo o la edad de quien lo practica (Castenfors, Mossfeld, Piscator, 1967; Kachadorian, Johnson, 1970a; Huttonen, Käär y Pietiläinen, 1981; Poortmans, 1984). Así, la relación proteínas / creatinina aumenta en la orina según va aumentando la intensidad de la actividad física, no existiendo diferencias sexuales (García, Rojo, 1992). Del mismo modo, se ha encontrado una relación lineal en nadadores entre la velocidad de nado y la excreción de proteínas (Pérez, 1995).

En este mismo orden de cosas, existen trabajos que encuentran una relación exponencial entre la tasa de excreción de proteínas totales y la concentración de lactato venoso (Poortmans, Labilloy, 1988). En dichos trabajos se observa como la excreción de proteínas aumenta por encima del rango fisiológico normal cuando la concentración de lactato venoso es superior a 5 mmol / l. Sin embargo, cuando en reposo se ha infundido lactato en sangre hasta unas concentraciones de 15 mmol / l no se ha observado aumento de la excreción de proteínas, lo que sugiere que ni el incremento de lactato ni la disminución del pH se relacionan por sí mismos con la proteinuria (Pérez, 1995).

Asimismo, se ha visto que la posición adoptada durante el desarrollo de la actividad física influye sobre el contenido proteico de la orina, siendo mayor en corredores que en nadadores o ciclistas para niveles similares de lactacidemia, por lo que al igual que ocurre con los cambios en los parámetros hemodinámicos, parece ser que la bipedestación juega un papel importante en su instauración (Castenfors, Piscator, 1967; Barbany, 1990).

Se ha visto también que el grado de proteinuria no se relaciona ni con el grado de hidratación ni tampoco con los microtraumatismos que pudiera ocasionar la práctica deportiva (García Rojo, 1992). En este sentido, en deportes

como el fútbol americano y el boxeo se ha intentado justificar la proteinuria postejercicio como consecuencia de traumatismos directos sobre los riñones (Amelar, Solomon, 1958); sin embargo, no se han encontrado diferencias al comparar dichos deportes con otros no traumáticos, tales como la natación o el remo (Alyea, Parish, 1958). De forma similar, se ha comparado el efecto del entrenamiento de judo con o sin caídas, no encontrando diferencias en la excreción de proteínas entre los dos tipos de entrenamiento (Pérez, 1998).

En definitiva y a modo de conclusión, aunque la proteinuria postejercicio no es una proteinuria fisiológica aumentada, se caracteriza por presentar un patrón predominantemente albuminoideo, secundario a un aumento de la permeabilidad glomerular, aunque en función de la intensidad del ejercicio puede ser también de tipo glomérulo-tubular si asocia una total o parcial inhibición de la reabsorción tubular. En cualquier caso, se caracteriza por ser transitoria, benigna, de excelente pronóstico, y por ir disminuyendo de intensidad a medida que el entrenamiento va mejorando la condición física (García, Rojo, 1992).

Sin embargo, una proteinuria en orina de 24 horas superior a 1.000 mg, que persista más de 48 horas postesfuerzo, y/o que se acompañe de hipertensión arterial, edemas, anemia y/o oliguria marcada, debe hacernos pensar en una nefropatía y nos obliga a un estudio exhaustivo de la misma.

#### **8.2.3.10.- Excreción urinaria de hemoglobina y mioglobina.**

En ocasiones, tras ejercicios intensos y/o prolongados se detectan aumentos de las concentraciones urinarias de hemoglobina y mioglobina.

La hemoglobinuria de la marcha se conoce desde que Fleischer describiera en 1881 el primer caso tras la realización de una marcha prolongada (García, Rojo, 1992).

En 1960, Howenstine describió en reclutas americanos la existencia de hemoglobinuria y mioglobinuria tras la práctica intensa de ejercicios calisténicos de “salto en cuclillas”.

La hemoglobinuria aparece en pruebas de larga distancia, habiéndose evidenciado hasta en un 18 % de los participantes tras la finalización de un maratón (García, Rojo, 1992). Asimismo, se ha descrito también tras la realización de ejercicios intensos de los miembros superiores (Caro y cols, 1975).

La hemoglobinuria está relacionada con la hemólisis intravascular que sufren los hematíes a su paso por los vasos venosos de las plantas de los pies (Davidson, 1964; Spicer, 1970).

Otros autores postulan como causa de la hemoglobinuria, la existencia de un factor hemolizante de origen esplénico, llamado lisolectina (Pérez, 1998).

La hemoglobinuria de la marcha comienza a manifestarse entre 1 y 3 horas después de finalizado el ejercicio con la emisión de una orina de color rojo oscuro. El color de dicha orina se debe a la existencia en la misma de hemoglobina libre, la cual se excreta por orina debido a que ya ha superado su capacidad de unión a la haptoglobina plasmática (Pérez, 1998).

Aunque hay descrito algún caso en la literatura, es excepcional que la hemoglobinuria postesfuerzo se complique con una insuficiencia renal aguda (Pollard, Weiss, 1970).

La mioglobinuria del ejercicio, por su parte, es una entidad poco frecuente, aunque cuando aparece indica daño muscular extenso, puesto que es secundaria a una rabiomiolisis aguda (Arnett, Gardner, 1961; Smith, 1968).

En la etiopatogenia de la misma el nivel de condición física parece ser un factor crítico, por lo que es más frecuente en individuos no entrenados y/o con lesiones musculares preexistentes. Asimismo, el riesgo de mioglobinuria es mayor si el ejercicio se realiza con altas temperaturas ambientales (Neviackas, Bauer, 1981).

Tras la rhabdmiolisis, la mioglobina es fácilmente filtrada por los glomérulos, apareciendo en orina cuando sus niveles en sangre superan 1 mg / ml, lo cual suele suceder a las 24-48 horas postejercicio (Pérez, 1998).

Al contrario que en el caso anterior, la existencia de mioglobinuria implica un alto riesgo de sufrir una necrosis tubular aguda y, por tanto, de desarrollar una insuficiencia renal aguda (Gardner, 1971; García, Rojo, 1992).

El cuadro clínico de mayor impacto que podemos encontrar en el deportista es el descrito y denominado por Gardner (1971), como “nefritis maligna del deportista”, la cual cursa con: coluria, mioglobinuria, proteinuria, hematuria, piuria y cilindros hemáticos. Suele producirse en personas poco entrenadas, debido la existencia de una intensa rhabdmiolisis tras la realización de ejercicios intensos en ambientes de fuerte estrés térmico. Habitualmente desaparece tras varios días de reposo; sin embargo, es conveniente tener controlado el cuadro, pues puede llevar a una insuficiencia renal aguda (Schrier y cols, 1967).

La hematuria, hemoglobinuria, y mioglobinuria postesfuerzo son entidades que pueden darse de forma aislada o asociadas. En cualquiera de los casos, hay que establecer el diagnóstico diferencial, dado el característico color rojo que cualquiera de ellas proporciona a la orina (Daniels, Fitts, Sheehan, 1978).

#### **8.2.3.11.- Excreción urinaria de creatinina.**

La creatinina es una sustancia de desecho del metabolismo, de tamaño molecular incluso mayor que el de la urea, que prácticamente no atraviesa la membrana tubular, motivo por el que prácticamente toda la creatinina filtrada es excretada por la orina, ya que su reabsorción es casi nula (Guyton, Hall, 2000).

Debido a esto se concentra mucho en la orina, con lo cual se excreta en grandes cantidades.

#### **8.2.3.12.- Excreción urinaria de enzimas.**

Enzimas como la gammaglutamiltransferasa y la N-acetilbetaglicosaminidasa aumentan en orina después de una carrera de maratón (Gilli y cols, 1984). Estas son enzimas de las células tubulares renales que aumentan en casos de nefropatías como la necrosis tubular aguda. El aumento de la excreción urinaria enzimática tras el ejercicio intenso podría indicar lesión tubular; sin embargo, este daño tubular, si existe, debe ser de tipo funcional, ya que los valores enzimáticos vuelven a la normalidad en las primeras horas postejercicio (Barbany, 1990).

#### **8.2.3.13.- Excreción urinaria de glucosa.**

La aparición de glucosa en orina es siempre anormal, y suele deberse a la existencia de una hiperglucemia, aunque a veces es consecuencia de un descenso del umbral renal de absorción (glucosurias normoglucémicas) (Pérez, 1998).

Gilli y cols (1984), han descrito la aparición de glucosuria en un 22 % de los corredores de maratón, observando que desaparecía en las 12-18 primeras horas postesfuerzo.

#### **8.2.3.14.- Excreción urinaria de cuerpos cetónicos.**

Habitualmente, la aparición de cuerpos cetónicos en orina es sugestivo de acidosis diabética; sin embargo, existe algún estudio que muestra la presencia de cetonurias en el 10 % de los corredores de 10 km (Pérez, 1998).

Estas cetonurias de esfuerzo quizás podrían estar en relación con la utilización como sustratos energéticos de ácidos grasos en situaciones de agotamiento de los depósitos orgánicos de glucógeno. En estas circunstancias, el acetyl-CoA formado a partir de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos tiene

dificultada su entrada en el ciclo de Krebs, motivo por el que se acumula y se dirige hacia la síntesis de cuerpos cetónicos.

#### 8.2.4.- SEDIMENTO URINARIO.

En reposo, el sedimento de la orina normal contiene muy pocos elementos, destacando entre ellos: hematíes, leucocitos, células de descamación epitelial, cilindros y cristales. Sin embargo, tras la realización de un ejercicio físico intenso y/o prolongado el sedimento urinario puede aparecer francamente alterado en sujetos aparentemente sanos, apareciendo hematuria, proteinuria, y cilindruria francas (Poortmans, 1984), que obligan a establecer el diagnóstico diferencial con otros verdaderos procesos nefrourológicos, y a diferenciar la “pseudonefritis o nefritis benigna del deportista” (Gardner, 1956), de la “nefritis maligna del deportista” (Gardner, 1971).

No obstante, y en ausencia de estudios prospectivos específicos, en la inmensa mayoría de casos las alteraciones del sedimento urinario relacionadas con el ejercicio físico no predisponen ni progresan hacia el desarrollo de enfermedad renal (Barbany, 1990; García, Rojo, 1992; Pérez, 1998).

Al igual que ocurre con el volumen o la osmolaridad, las anomalías en el sedimento urinario relacionadas con el ejercicio físico parecen guardar relación directa con la intensidad y duración del mismo, siendo lo habitual que desaparezcan horas después de su finalización, tanto en sujetos entrenados como en sedentarios (Alyea, Parish, 1958).

##### **8.2.4.1.- Hematuria.**

En 1954, Amelar y Solomon añadieron la hematuria a la larga lista de alteraciones urinarias inducidas por el ejercicio.

La frecuencia de hematuria postejercicio es muy variable. Así, Blacklok (1977), encontró una incidencia de hematuria postesfuerzo en el 20-50

% de los participantes en una carrera de 10.000 metros. En el maratón, la frecuencia de aparición de hematuria varía entre un 10-25 % en el caso de hematurias microscópicas (Bailey y cols, 1976; Siegel y cols, 1979), siendo excepcionales las macroscópicas (Gilli y cols, 1984; Pérez, 1998). Estos resultados tan dispares quizás sean consecuencia de las diferentes intensidades y duración de los ejercicios, así como de los diferentes grados de hidratación antes y durante la realización de los mismos, no controlados en la mayoría de los trabajos.

La hematuria postesfuerzo suele ocurrir después de un ejercicio físico intenso y/o prolongado. Así, Kachadorian y Johnson (1970b), realizaron un estudio sobre corredores en el que encontraron una relación significativa entre la velocidad de carrera y la aparición de microhematuria y cilindruria, siendo éstas más frecuentes e intensas a medida que iban superando los 10 Km / h de velocidad de carrera.

El origen de los hematíes aparecidos en la orina puede ser diverso, aunque en general son expresión de una diátesis hemorrágica, la consecuencia de un aumento de la permeabilidad de la membrana basal del glomérulo; o bien de la ruptura de los vasos del riñón y/o de las vías urinarias, en cuyo caso será macroscópica (Alyea, Parish, 1958; Blacklok, 1977; Hershkowitz, 1977; Blacklok, 1979; Hoover, Cromie, 1981; Goldberg, 1981; Pérez, 1998).

Algunos estudios tratan de determinar el origen de la hematuria a través de la morfología y tamaño de los hematíes. En este sentido, la existencia en orina de hematíes dismórficos o estrellados y con un volumen corpuscular medio (VCM) menor que el de los hematíes de sangre periférica tendrían un origen glomerular, en tanto que los isomórficos o no estrellados y con un VCM idéntico o mayor tendrían un origen no glomerular (Fasset, Horgan, Mathew, 1982; Fasset y cols, 1982; Eichner, 1990).

No se conoce la causa de la dismorfia, si bien una posible explicación podría ser la deformidad que sufren los hematíes a su paso por la membrana

glomerular, o la deformidad osmótica a su paso por el TCD, aunque este último mecanismo no es aceptado por todos los autores (Pérez, 1998).

Dalet y cols (1987), estudiaron 731 casos de hematurias de causa conocida (parenquimatosas y de vías urinarias), y clasificaron las dismórficas en específicas e inespecíficas. Así, las dismórficas específicas serían las debidas a enfermedades parenquimatosas renales, en especial glomerulonefritis, y traducirían las alteraciones que sufrirían los hematíes al atravesar la membrana capilar glomerular o los túbulos renales. Las dismorfias inespecíficas, por el contrario, traducirían las alteraciones que sufren los hematíes ya en la orina, secundarias a las propiedades físicoquímicas de la misma o a manipulaciones externas.

El hecho de que sea macroscópica o microscópica depende de la intensidad y extensión de la lesión. Así, la hematuria macroscópica suele ser consecuencia de lesiones ulcerosas del parénquima renal o de las vías urinarias que afectan a vasos importantes, en tanto que la hematuria microscópica es debida a lesiones en los capilares glomerulares.

Las causas de hematuria postejercicio pueden clasificarse de una forma un tanto simplificada y siguiendo un criterio anatómico, en renales y vesicales; y según su mecanismo de producción, en traumáticas y no traumáticas. Por tanto, podemos distinguir:

#### 1.- Hematuria renal no traumática.

En este caso la hematuria se produciría como consecuencia de la hipoxia de la nefrona, la cual originaría un aumento de la permeabilidad glomerular que haría aumentar la filtración y excreción de hematíes y proteínas por la orina (López, Fernández, 1998). En este sentido, Hoover y Cromie (1981), hacen referencia a la isquemia sufrida por los pequeños vasos de la pelvis que rodean a la papila renal como causa de la hematuria postesfuerzo.

Otro factor causante podría ser la vasoconstricción renal, más marcada en la arteriola eferente como ya sabemos, la cual daría lugar a una estasis en los capilares glomerulares y a un aumento retrógrado de la presión de filtración que ocasionaría, a su vez, la filtración de los hematíes (Pérez, 1998, López, Fernández, 1998).

## 2.- Hematuria renal traumática.

Casi todas las actividades deportivas pueden originar directa o indirectamente traumatismos renales, aunque quizás sean más frecuentes en los deportes de contacto.

Así, Amelar y Solomon (1954), estudiaron muestras de orina obtenidas de boxeadores antes y después de sus combates, y atribuyeron la hematuria a la lesión renal producida por los golpes recibidos durante el combate; sin embargo, Alyea y Parish (1958), informaron acerca de la aparición de hematuria, proteinuria y cilindruria en deportistas después de su participación en actividades relativamente no traumáticas, como son el remo y la natación.

Estos resultados, en principio sorprendentes, tal vez estén indicando que aunque puedan existir muchos factores coadyuvantes en la aparición de las hematurias postejercicio, lo verdaderamente influyente sea el ejercicio físico per se.

## 3.- Hematuria vesical.

Parece ser que se trata del tipo de hematuria postesfuerzo más frecuente.

El único factor causante conocido de hematuria vesical es el factor traumático. La deshidratación juega un papel importante en la etiopatogenia de las hematurias inducidas por el ejercicio, ya que la menor diuresis conlleva una menor replección de orina a nivel vesical y, con ello, una disminución del cojín

hidrostático que amortiguaría los impactos traumáticos de las paredes de la vejiga durante la realización del ejercicio físico (Helzer-Julín, Latín, Mellion, 1988). Mientras que cada impacto por sí mismo sería insignificante, la repetición de los mismos durante una carrera de larga distancia justificaría el daño ocasionado (Peter-Contesse, Faure, Didisheim, 1985).

En este sentido, se ha demostrado la existencia de lesiones vesicales en corredores varones después de una carrera de 10.000 o más metros (Blacklok, 1977; Blacklok, 1979). A las 48 horas del ejercicio físico la cistoscopia puso de manifiesto la existencia de contusiones con pérdida de urotelio en la pared posterior de la vejiga, producidas por el impacto de la misma sobre la base vesical.

Teóricamente, por tanto, se podría evitar la hematuria de origen vesical ingiriendo líquidos, o bien evitando el vaciamiento de la vejiga antes de los esfuerzos. De esta forma, la orina existente en su interior actuaría como un cojín hidrostático.

#### 4.- Otras causas de hematuria.

Otras posibles causas de hematuria en el ejercicio pueden ser nefrolitiasis (Iitaka, West, 1978), contusiones, infecciones y/o inflamaciones prostáticas o uretrales (Blacklok, 1977). Así, el ejercicio podría inducir irritaciones del meato uretral por contusiones repetidas o por frío (Hershkowitz, 1977).

Para algunos autores, las hematurias de origen vesical, prostático o uretral no deberían ser consideradas como hematurias de esfuerzo (García, Rojo, 1992). Para otros, sin embargo, y por razones anatómicas, las hematurias de esfuerzo sólo tendrían lugar en los hombres, al ser debidas a lesiones en el cuello de la vejiga y/o en la próstata. No obstante, hay investigadores que encuentran una frecuencia de hematuria de esfuerzo en mujeres jóvenes del 12 %, y sugieren que las anomalías encontradas no se relacionan con el sexo. (Pérez, 1998).

Lo habitual es que la hematuria aparezca de forma aislada y que desaparezca espontáneamente tras 48 horas de reposo. Si persiste más tiempo, y/o aparecen cilindros hemáticos, leucocituria con urinocultivo positivo, oliguria marcada y persistente, y/o dolor de tipo cólico o en el flanco, hay que pensar en la posible existencia de una nefropatía previa que se ha agravado con el ejercicio, lo cual nos obligará a un estudio más exhaustivo (Goldszer, Siegel, 1984). No obstante lo anterior, y una vez descartada cualquier otra etiología, la hematuria postejercicio se caracteriza por ser microscópica, benigna, recidivante, e idiopática (García, Rojo, 1992).

#### **8.2.4.2.- Leucocituria.**

La leucocituria es una alteración del sedimento urinario poco estudiada. Se ha descrito en el 73 % de los corredores, no habiéndose encontrado ninguna relación entre leucocituria e intensidad del ejercicio (Fasset y cols, 1982).

Para Pérez (1995), la leucocituria aparece únicamente en el postejercicio inmediato. Este autor la observó sólo en 11 de un total de 53 corredores estudiados.

Aunque parece ser que existe una mayor incidencia de infecciones urinarias en deportistas, hasta la fecha ningún estudio ha encontrado relación entre las mismas y la leucocituria postesfuerzo.

#### **8.2.4.3.- Cilindruria.**

Los cilindros urinarios son precipitados de proteínas, con o sin células, que al precipitar en el TCD y colectores originan auténticos moldes de los mismos. Su constitución tiene lugar precisamente en estos segmentos finales de la nefrona porque es en ellos donde se dan las condiciones de concentración y acidez urinaria más adecuados para la precipitación de las proteínas.

La cilindruria es un hallazgo frecuente en el sedimento urinario (Castenfors, 1967b; Ponce, Cruz, 1988). En 1910, Barach ya publicó un informe describiendo un aumento de la tasa de cilindruria en los corredores de maratón.

Aunque la mayoría de los cilindros son hialinos, existe también un pequeño porcentaje de cilindros granulosos, siendo pocos los estudios en los que se observa la existencia de cilindros hemáticos (Fasset, Horgan, Mathew, 1982).

El significado de los diferentes tipos de cilindros (hemáticos, leucocitarios, hialinos, granulosos, grasos, pigmentados, etc) es muy impreciso, aunque en general y a excepción de los hialinos, a quienes de entrada no se les otorga significación patológica, se relacionan con la existencia de algún proceso inflamatorio del tejido renal.

El constituyente principal de los cilindros hialinos es la glucoproteína de Tamm-Horsfall o uromucoide, la cual aumenta durante el ejercicio. Los cilindros hialinos son incoloros, semitransparentes y mal definidos. Se asocian a proteinuria (García, Rojo, 1992).

Los cilindros granulosos están formados por células epiteliales descamadas, leucocitos y albúmina. Son incoloros o de color marrón grisáceo, presentan un contorno regular, y están bien definidos (García, Rojo, 1992).

En relación con el ejercicio, Gardner (1956), en su estudio realizado sobre jugadores universitarios de rugby, encontró un aumento de la cantidad de cilindros hialinos y granulosos, y un aumento transitorio de cilindros hemáticos en algunas muestras de orina.

Asimismo, Pérez (1995), observó un aumento significativo de cilindros hialinos y granulosos en el sedimento de orinas postesfuerzo, desapareciendo los mismos pocas horas después de la competición.

La cilindruria postejercicio puede deberse a una serie de factores facilitadores, tales como: 1) la disminución urinaria del pH y de la concentración de urea; 2) el aumento de la albuminuria, secundaria a una “lesión” de la membrana glomerular; y 3) el aumento de descamación de células epiteliales, secundaria a la existencia de alguna “tubulopatía”. A estos supuestos habría que

añadir las situaciones de deshidratación y oliguria que habitualmente acompañan al ejercicio físico (García, Rojo, 1992).

Si bien la hematuria y la piuria pueden ser secundarias a la existencia de lesiones a cualquier nivel del tracto urinario, la existencia de cilindros hemáticos o leucocitarios delatan un origen parenquimatoso. Afortunadamente, su presencia en el sedimento de la orina postejercicio no es frecuente.

Por el contrario, la detección de cilindros hialinos o granulados, o de ambos, no implica la existencia de ninguna nefropatía de base, existiendo un excelente pronóstico (García, Rojo, 1992).

#### **8.2.4.4.- Cristaluria.**

En condiciones normales, el sedimento urinario suele mostrar diferentes tipos de cristales, aunque la identificación de sus características rara vez nos lleva al diagnóstico de nefrolitiasis, puesto que no distingue a los sujetos litiásicos de los sanos (Hess y cols, 2001).

No obstante lo anterior, la existencia de cristaluria es la antesala y el exponente más claro del riesgo de sufrir nefrolitiasis.

En efecto, en condiciones normales las orinas recién emitidas pueden presentar cristalurias de fosfato cálcico amorfo y de oxalato cálcico, que pueden considerarse como fisiológicas (Arrabal, Lancina, García, 1990; Hess y cols, 2001). Por otra parte, la presencia de este tipo de cristales o gérmenes en orinas no recientes no tiene la menor garantía y no deben ser valorados; sin embargo, la presencia de cristales de cistina, fosfato amónico magnésico, ácido úrico, y/o de fosfato u oxalato cálcico no reaccionales son anormales y pueden ser indicativos del tipo de cálculo que presenta el enfermo.

En relación con el ejercicio físico, tras una carrera de maratón Peter-Contesse, Faure, y Didisheim (1985), encuentran con mayor frecuencia la existencia en el sedimento de cristales de oxalato cálcico.

Irving y cols (1986b), observan que dicha cristaluria posee características semejantes a las encontradas en pacientes afectados de nefrolitiasis idiopática recurrente, motivo por el que creen que el ejercicio físico de resistencia aumenta el riesgo de sufrir nefrolitiasis.

Sin embargo, Rodgers y cols (1988), observan, que la cristaluria presentada por las mujeres tras una maratón no es diferente a la presentada en condiciones normales, motivo por el que concluyen que éstas, al contrario que los hombres, no tienen aumentado el riesgo de sufrir nefrolitiasis. En el mismo trabajo, observan que la cristaluria mantiene las mismas características después de correr un ultramaratón, motivo por el que concluyen que el riesgo de sufrir nefrolitiasis tras un ultramaratón no es mayor que el que existe tras correr una maratón convencional.

En este mismo orden de cosas, Rodgers, Greyling y Noakes (1991), tras estudiar las características de la cristaluria de corredores de maratón con y sin antecedentes de nefrolitiasis sugieren que los mecanismos etiopatogénicos que dan lugar a la nefrolitiasis postejercicio son diferentes a los existentes en otros tipos de litiasis.

Rodgers y cols (1992), sugieren tras el estudio de la cristaluria postejercicio que, al igual que ocurre con las mujeres y al contrario de lo que ocurre en los corredores varones blancos, los corredores varones negros tampoco tienen aumentado el riesgo de sufrir nefrolitiasis postejercicio.

Finalmente, para Esteve (2001), el ejercicio físico, por sí mismo, no es un factor que necesariamente aumente la cristaluria, ya que incluso podría llegar a disminuirla.

## **II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El estudio de la función renal durante el ejercicio físico ha sido objeto de numerosos trabajos, tanto en el hombre como en animales, si bien éstos han estado dirigidos principalmente hacia el estudio de los cambios producidos en la hemodinámica renal, el sedimento urinario y la excreción de proteínas y electrolitos. Por el contrario, las modificaciones séricas y urinarias inducidas por el ejercicio físico sobre los principales factores bioquímicos relacionados con la etiopatogenia de la nefrolitiasis han sido motivo de pocos estudios, existiendo aún un número más escaso de trabajos que hayan analizado el comportamiento de dichos parámetros durante las horas o días siguientes a la realización del mismo.

Clásicamente, el ejercicio físico ha sido considerado como un factor de riesgo de nefrolitiasis (Milvy, Colt, Thornton, 1981, Irving y cols, 1986b; Sakhae y cols, 1987; Rodgers y cols, 1988; Rodgers, Greyling, Noakes 1991; Rodgers y cols, 1992; Sriboonlue y cols, 1996; Vil, Meyers, 2001), debido, fundamentalmente, a la deshidratación que suele comportar su práctica, lo que ocasiona “oligurias de esfuerzo”, con emisión de pequeños volúmenes de una orina muy concentrada, y a los hábitos alimentarios de los deportistas, que a menudo incluyen la ingesta elevada de alimentos y nutrientes considerados como potencialmente litógenos; sin embargo, cada vez hay menos unanimidad al respecto, ya que Giebel (1987), no sólo no está de acuerdo en algo que a simple

vista parece tan evidente, sino que incluso defiende que incluso el ejercicio físico de resistencia es un eficaz agente en la prevención de la formación de cálculos urinarios. Posteriormente, estas afirmaciones se han visto apoyadas por los resultados obtenidos por Esteve (2002) en su tesis doctoral.

Sin embargo, ni Giebel (1987) ni Esteve (2002), han estudiado la cinética sérica y urinaria de los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis en las horas o días siguientes a la realización de un ejercicio de este tipo, motivo por el que es conveniente conocer dicha cinética antes de llegar a ninguna conclusión definitiva y, en su caso, poder aconsejar la práctica regular del ejercicio físico como forma efectiva de disminuir el riesgo litógeno.

Por tanto, entendemos que un tema tan importante desde el punto de vista clínico, y a la vez tan poco investigado, merece un estudio profundo y el desarrollo de la presente tesis doctoral. En ella hemos realizado un seguimiento analítico de los principales parámetros bioquímicos séricos y urinarios relacionados con la nefrolitiasis, antes, inmediatamente después, y durante los cuatro días siguientes a la realización de un determinado ejercicio físico de alta intensidad y larga duración, con el fin de:

1.- Determinar la influencia que el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración tiene en condiciones normales sobre las concentraciones séricas y urinarias de los principales parámetros bioquímicos implicados en la etiopatogenia de la nefrolitiasis, durante la realización del mismo.

2.- Determinar la influencia que el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración tiene en condiciones normales sobre las concentraciones séricas y urinarias de dichos parámetros, durante las horas y días siguientes a la finalización del mismo.

3.- Profundizar en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de litogénesis con el fin de poder llegar a establecer una profilaxis eficaz de las nefrolitiasis relacionadas con el ejercicio físico.

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **1.- SUJETOS.**

Nuestro estudio ha sido realizado sobre una muestra total de 35 sujetos varones, sanos, sin antecedentes personales ni familiares de nefrolitiasis, cuyas edades oscilan entre 18 y 63 años ( $40,8 \pm 11,9$ ). Todos ellos son deportistas amateurs, bien entrenados, practicantes habituales de ciclismo, con un volumen de entrenamiento en el momento de la realización del presente trabajo que oscila entre 4 y 18 horas semanales ( $9,0 \pm 3,2$  h/sem).

#### **2.- METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.**

##### **2.1.- SELECCIÓN DE LOS SUJETOS.**

Los 35 sujetos de nuestro estudio han sido seleccionados de entre los ciclistas amateurs que habitualmente acuden a la Unidad de Medicina de la Educación Física y el Deporte, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, para la realización de pruebas de valoración funcional de la resistencia orgánica.

Se han considerado como criterios de exclusión la existencia de antecedentes clínicos personales o familiares de nefrolitiasis, la existencia de antecedentes clínicos personales de insuficiencia renal crónica y/o enfermedades

metabólicas relacionadas directa o indirectamente con la nefrolitiasis (ej.: hiperuricemia y/o gota), y/o la ingesta en el momento de la realización del estudio de fármacos que pudieran alterar la cinética de eliminación renal de sustancias químicas relacionadas con la nefrolitiasis (ej.: diuréticos).

Todos los sujetos participantes en nuestro estudio han sido informados detalladamente de los objetivos y características del mismo, y dado su consentimiento por escrito.

## 2.2.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Una vez formado el grupo de estudio se ha procedido al desarrollo del mismo, el cual puede ser dividido en una fase hospitalaria y una fase extrahospitalaria.

La fase hospitalaria del estudio incluye: 1) la realización de una historia clínica y de una prueba de esfuerzo a cada uno de los sujetos de estudio; 2) el cálculo del gasto energético y la elaboración de las dietas, y 3) la determinación de los correspondientes parámetros séricos y urinarios utilizados en este trabajo.

La fase extrahospitalaria, por su parte, incluye: 1) la realización en un velódromo de un ejercicio en bicicleta, de 90 minutos de duración, a intensidad de  $VT_2$ ; 2) el pesaje de los sujetos; 3) la toma de muestras de sangre venosa y la recogida de muestras de orina; y 4) el traslado de dichas muestras hasta los correspondientes laboratorios del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

Las historias clínicas y las pruebas de esfuerzo han sido realizadas, valoradas e informadas desde el punto de vista médico-deportivo por el personal sanitario adscrito al Laboratorio de Valoración Funcional, de la Unidad de Medicina de la Educación Física y el Deporte, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, formado por un médico especialista en Medicina de la

Educación Física y el Deporte, un ATS/DUE, y una auxiliar de clínica. En esta fase, ha estado presente y prestado su ayuda el tesinando.

El cálculo de los gastos energéticos y la elaboración de dietas ha sido realizado por el tesinando, ayudado por el personal técnico adscrito a la a la Unidad de Dietética, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

En la toma de muestras de sangre, en la recogida de muestras de orina, y en el traslado de dichas muestras hasta los correspondientes laboratorios del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón han participado, además del tesinando, dos ATS/DUE, y una auxiliar de clínica.

Finalmente, las determinaciones analíticas han sido realizadas por el tesinando, en los laboratorios de Hematología y Bioquímica, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, habiendo sido ayudado en estos menesteres por personal técnico adscrito a dichos laboratorios.

Básicamente, el desarrollo del presente trabajo ha consistido en:

### **2.2.1.- Historia clínica.**

A todos los sujetos se les ha elaborado una historia clínica, compuesta por:

#### 1.- Toma de datos personales.

En este apartado se les ha asignado un número de historia clínica, y se han registrado: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, profesión, número de teléfono y dirección.

#### 2.- Anamnesis.

Dentro de la cual han quedado registrados:

1.- Motivo de la realización de la prueba de esfuerzo.

2.- Antecedentes clínicos personales y familiares.

3.- Antecedentes deportivos: Deporte practicado, tiempo de práctica, y volumen de entrenamiento semanal.

3.- Recogida de datos antropométricos: talla, peso, e IMC.

La recogida de datos antropométricos se ha realizado estando los sujetos descalzos y vestidos únicamente con pantalón corto.

Tras la preceptiva calibración de la balanza y el tallímetro, se ha registrado el peso y la talla de los sujetos estando éstos en posición anatómica, con la cabeza y ojos siguiendo el plano de Frankfurt (De Rose, Aragonés, 1984).

La determinación del IMC se ha realizado a partir de la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$$

4.- Elaboración de dietas personalizadas.

A partir de los datos personales (edad, sexo), datos antropométricos (talla, peso), horas diarias de sueño, volumen y tipo de actividad laboral, y volumen y tipo de entrenamiento realizado, se ha realizado el correspondiente cálculo del gasto energético diario de cada sujeto, tras lo cual se ha procedido, de manera informatizada, a la elaboración de una dieta personalizada, basada en el sistema de intercambios.

En líneas generales, dichas dietas se han caracterizado por ser normocalóricas, y con la siguiente distribución de nutrientes: 60 % de carbohidratos; 25-30 % de grasas; y 10-15 % de proteínas. El aporte del resto de nutrientes (vitaminas y minerales) ha cubierto en todos los casos las ingestas diarias recomendadas por el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, de la Universidad de Granada (Mataix, 1996).

Cada sujeto ha seguido la dieta como mínimo desde 4 días antes hasta 4 días después de la realización de la prueba de campo, cuando ya había

finalizado la toma de muestras de sangre y la recogida de muestras de orina. En todo este tiempo la ingesta de agua ha sido libre.

5.- Exploración clínica en reposo por aparatos y sistemas.

Dicha exploración se ha realizado a partir de la inspección, palpación, percusión y auscultación de los diferentes aparatos y sistemas del organismo, y se ha completado con la determinación de las cifras basales de tensión arterial, el registro de un ECG basal de doce derivaciones, y la realización de una espirometría basal y otra forzada, con registro de un asa flujo-volumen, utilizando para todo ello el preceptivo material fungible y no fungible detallado en el apartado correspondiente.

**2.2.2.- Valoración funcional.**

Una vez concluida la historia clínica y tras constatar la ausencia de contraindicaciones absolutas o relativas, los sujetos han realizado un test de valoración funcional de la resistencia orgánica, para lo cual han ejecutado una prueba de esfuerzo, con análisis de los gases ventilados, respiración a respiración.

La metodología de dicha prueba de esfuerzo ha sido la siguiente:

1.- Calentamiento y calibración del cicloergómetro y del analizador de gases.

2.- Preparación de los sujetos para la prueba de esfuerzo.

La preparación de los sujetos para la prueba de esfuerzo ha consistido en:

1.- Explicación de la metodología y protocolo de trabajo.

A los sujetos del estudio se le ha explicado de forma detallada la metodología y el protocolo de trabajo que iban a desarrollar, que durante la prueba estarían respirando aire ambiente a través de una boquilla colocada en la

boca al tiempo que la nariz permanecería obstruida por unas pinzas nasales, que era normal que pudiera llegar a notar una sensación de sequedad orofaríngea y que, salvo aparición de signos o síntomas clínicos, la finalización de la prueba vendría dada por la falta de fuerza en los miembros inferiores para mover los pedales. Se les ha aleccionado para que mantuvieran en todo momento una cadencia de pedaleo superior a 60 revoluciones/minuto, y se les ha advertido de que un número de revoluciones inferior sería interpretado como criterio de finalización de la prueba.

Así mismo, se les ha comunicado que cada cierto tiempo se les tomaría la tensión arterial, y que a la finalización de la prueba se les tomaría una muestra de sangre del lóbulo de la oreja para la determinación de la concentración de lactato.

2.- Aplicación de una pomada vasodilatadora (Finalgón<sup>®</sup>) en el lóbulo de la oreja izquierda para facilitar la salida y toma de muestras de sangre arterializada.

3.- Colocación de una malla elástica alrededor de tronco (Retelast<sup>®</sup>) y de un cinturón elástico de velcro alrededor de la cintura para la sujeción del cable electrocardiográfico del sujeto.

4.- Colocación de un casco en la cabeza para la sujeción del sensor de flujo de masas.

5.- Adaptación de la altura del sillín y del manillar del cicloergómetro a las características antropométricas de cada sujeto de estudio.

### 3.- Protocolo de trabajo.

Cada sujeto de estudio ha realizado un test de esfuerzo en cicloergómetro, incremental, triangular, continuo, y máximo, caracterizado por el siguiente protocolo de trabajo:

1.- Fase de calentamiento: Carga de 50 W, durante 5 minutos.

2.- Fase de ejercicio: Carga inicial de 100 W, con incrementos de carga de 50 W, cada 3 minutos.

3.- Fase de recuperación activa: Carga de 50 W, durante 5 minutos.

4.- Fase de recuperación pasiva: Reposo absoluto en sedestación, durante 5 minutos.

#### 4.- Recogida de datos.

Durante la prueba de esfuerzo se ha efectuado:

##### *1.- Análisis de gases, respiración a respiración.*

Durante la realización de las pruebas de esfuerzo la pantalla del monitor ha estado mostrando, respiración a respiración: el minuto de ejercicio (T), la carga de trabajo (W), el volumen ventilatorio minuto (VE), el consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), expresado en términos absolutos (l/min) y relativos (ml/kg/min); la eliminación ventilatoria de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ), expresada en términos absolutos (l/min); el cociente de intercambio respiratorio (RER), el equivalente ventilatorio del  $\text{O}_2$  ( $\text{VEO}_2$ ), y el equivalente ventilatorio del  $\text{CO}_2$  ( $\text{VECO}_2$ ).

Simultáneamente, el monitor ha estado mostrando también la cinética ventilatoria y metabólica a partir de dos gráficas:  $\text{VE}$  (l/min)/ $\text{VO}_2$  (l/min) y  $\text{VCO}_2$  (l/min)/ $\text{VO}_2$  (l/min), las cuales han ido registrándose respiración a respiración, a medida que avanzaba la prueba de esfuerzo.

##### *2.- Monitorización electrocardiográfica continua.*

A partir de la cual se ha controlado la frecuencia y la actividad eléctrica cardíacas.

Durante toda la prueba de esfuerzo, la pantalla del monitor electrocardiográfico ha estado mostrando la actividad eléctrica cardíaca de las derivaciones  $\text{D}_{\text{II}}$ , aVF y  $\text{V}_5$ , al tiempo que se ha introducido manualmente en el ordenador del sistema Vmax29 Series® la frecuencia cardíaca existente al final de cada minuto de trabajo.

De forma complementaria, se ha registrado en papel un electrocardiograma de 12 derivaciones ( $\text{D}_1$ ,  $\text{D}_{\text{II}}$ ,  $\text{D}_{\text{III}}$ , aVR, aVL, aVF,  $\text{V}_1$ ,  $\text{V}_2$ ,  $\text{V}_3$ ,

V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub> y V<sub>6</sub>), en: 1) reposo; 2) el minuto 5 de la fase de calentamiento; 3) el minuto 3 de cada estadio de la fase de ejercicio; y 4) el minuto 10 de la fase de recuperación.

### *3.- Registro de la tensión arterial.*

Siguiendo la técnica estándar de auscultación, se ha efectuado un registro de la tensión arterial de las arterias antecubitales del brazo izquierdo, en 1) reposo; 2) el minuto 5 de la fase de calentamiento; 3) en cada minuto de la fase de ejercicio; y 4) en el minuto 10 de la fase de recuperación.

### *4 - Toma de muestra de sangre arterializada del lóbulo de la oreja.*

En el primer minuto de la recuperación, y tras la punción del lóbulo de la oreja izquierda con una lanceta estéril, se ha obtenido por capilaridad una muestra de sangre arterializada para la determinación de la concentración sanguínea de lactato.

### *5.- Edición e impresión de los datos recogidos.*

Una vez finalizada la prueba de esfuerzo se ha procedido a la revisión, promediación por minuto de trabajo, edición, e impresión de los resultados obtenidos.

Los parámetros analizados han sido: 1) minuto de ejercicio (min); 2) carga de trabajo (W); 3) frecuencia cardiaca (HR: bats/min); 4) volumen minuto ventilatorio (VE: l/min); 5) consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>: l/min y ml/kg/min); 6) eliminación ventilatoria de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>: l/min); 7) cociente de intercambio respiratorio (RER); 8) equivalente ventilatorio de O<sub>2</sub> (VEO<sub>2</sub>); 9) equivalente ventilatorio del CO<sub>2</sub> (VECO<sub>2</sub>); 10) fracción espiratoria de O<sub>2</sub> (FeO<sub>2</sub>); 11) fracción espiratoria de CO<sub>2</sub> (FeCO<sub>2</sub>); 12) presión parcial espiratoria de O<sub>2</sub> (PEO<sub>2</sub>); y 12) presión parcial espiratoria del CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>).

### 5.- Determinación de los umbrales.

Tras la revisión, promediación por minuto de trabajo, edición, e impresión de los resultados obtenidos se ha procedido a la determinación del umbral ventilatorio 1 ( $VT_1$ ) y del umbral ventilatorio 2 ( $VT_2$ ), según el modelo trifásico propuesto por Skinner y McLellan (1980).

### **2.2.3.- Prueba de campo.**

Tras la realización de la prueba de esfuerzo, se ha emplazado a los sujetos del estudio para que acudieran un día del mes de noviembre, a las 16,00 horas, a un velódromo determinado para la realización de un ejercicio en bicicleta, de 90 minutos de duración, a intensidad de umbral ventilatorio 2.

Los sujetos han sido aleccionados para que realizaran la última ingesta como mínimo 3 horas antes de la hora de la cita, permitiéndoseles hasta el momento de la realización del ejercicio únicamente la ingesta “ad libitum” de agua potable.

En líneas generales, la metodología de la realización de la prueba de campo ha sido la siguiente:

#### 1.- Determinación preejercicio del peso total, toma de muestras de sangre, recogida de muestras de orina, y transporte inmediato de las mismas a los laboratorios.

Inmediatamente antes de la realización del ejercicio se ha pesado a todos los sujetos, se han tomado muestras de sangre venosa, se han recogido muestras de orina, y se han transportado de forma inmediata a los laboratorios.

La determinación del peso total se ha realizado estando los sujetos descalzos y vestidos únicamente con pantalón corto.

La toma de las muestras de sangre se ha efectuado mediante punción en alguna de las venas de la cara anterior del antebrazo, utilizando para ello el

material estéril desechable que se emplea habitualmente para este fin, esto es: agujas hipodérmicas de 25 x 0,8 mm, jeringuillas de polipropileno de 10 ml, y torundas de algodón hidrófilo empapadas en alcohol de 70°. Tras la extracción, las muestras de sangre se han depositado en tubos cilíndricos de plástico de recogida de sangre con tapón de seguridad, para la determinación de: urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, magnesio, cloro, sodio, potasio, citrato y zinc.

La recogida de muestras de orina se ha realizado, previa limpieza con agua jabonosa de la zona correspondiente al meato uretral, en frascos estériles estándar de plástico desechable, para la determinación de: pH, densidad, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, magnesio, cloro, sodio, potasio, calcio, citrato, zinc y oxalato.

Una vez finalizados procesos de toma y recogida de muestras, las mismas han sido remitidas inmediatamente al laboratorio de origen, a temperatura ambiente.

## 2.- Realización del ejercicio.

Tras el pesaje y la toma y recogida de las primeras muestras preejercicio, cada sujeto de estudio ha realizado un ejercicio continuo de resistencia de 90 minutos de duración, en un velódromo al aire libre, a una intensidad correspondiente a la frecuencia cardiaca existente en su umbral ventilatorio 2 (VT<sub>2</sub>).

Para el control de la frecuencia cardiaca cada sujeto ha llevado colocado el pulsímetro que habitualmente utiliza en sus entrenamientos.

El ejercicio se ha realizado en unas condiciones climáticas estándar, existiendo en el momento de la realización del mismo una temperatura ambiental de 22 °C, y un grado de humedad del 64%.

Durante la realización del ejercicio los sujetos han ingerido únicamente agua “ad libitum”. La composición de dicha agua está reflejada en la tabla M1.

<b>Tabla M1.</b> Composición del agua ingerida por los sujetos durante el ejercicio.	
Residuo seco	25,0 mg / l
Bicarbonatos	7,1 mg / l
Cloruros	0,9 mg / l
Calcio	4,0 mg / l
Magnesio	0,3 mg / l
Sodio	2,7 mg / l
Sílice	0,5 mg / l

3.- Determinación postejercicio del peso total, toma de muestras de sangre, recogida de muestras de orina, y transporte inmediato de las mismas a los laboratorios.

Inmediatamente, tras la finalización del ejercicio, los sujetos se han desprendido de la ropa utilizada durante el mismo y, tras secarse el sudor, han sido pesados de nuevo, vistiendo para ello el mismo pantalón corto seco que el utilizado en el anterior pesaje.

Seguidamente se les ha extraído una nueva muestra de sangre, y se les ha recogido una nueva muestra de orina para la determinación de todos los parámetros ya citados, todo ello en las mismas condiciones, y con el mismo tipo de material utilizado antes del ejercicio.

En líneas generales, el proceso de toma y recogida de muestras pre y postejercicio se ha realizado entre las 16,00 y las 20,00 horas, fuera del horario laboral respectivo de cada uno de los sujetos de estudio.

4.- Determinación del peso total, toma de muestras de sangre, recogida de muestras de orina, y transporte inmediato de las mismas a los laboratorios, hasta la finalización del estudio.

Durante los 4 días (96 horas) siguientes a la finalización del ejercicio se ha procedido a la determinación matinal (8,00 horas) del peso total. Así mismo, durante todo este tiempo se ha procedido a la recogida de muestras de orina. Dichas muestras se han recogido con un intervalo aproximado de 12 horas (a las 8,00 y a las 20,00 horas), para la determinación de los parámetros ya citados, todo ello en las mismas condiciones, y con el mismo tipo de material utilizado antes del ejercicio.

Así mismo, se han tomado muestras de sangre, cada 12 horas, durante los 2 días (48 horas) siguientes a la finalización del ejercicio, para la determinación de los parámetros ya citados, en las mismas condiciones, y con el mismo tipo de material utilizado antes del ejercicio.

En todas las ocasiones, y una vez obtenidas, ambos tipos de muestras han sido remitidas de forma inmediata al laboratorio de origen, a temperatura ambiente. La determinación de los parámetros séricos y urinarios ha sido realizada en las cuatro horas siguientes a la recogida de las muestras.

Durante todo este tiempo cada uno de los sujetos de estudio ha estado siguiendo su dieta personalizada, bebiendo únicamente agua potable, y se ha abstenido de realizar cualquier otro ejercicio físico que no fuera el propio de su actividad laboral.

2.3.- METODOLOGÍA ANALÍTICA.

Las determinaciones analíticas se han realizado en los laboratorios de Hematología y Bioquímica, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

La metodología analítica seguida en cada caso ha sido la siguiente:

## 1.- Determinación sérica y urinaria de sodio, cloro y potasio.

Las determinaciones séricas y urinarias del sodio, cloro y potasio, se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, utilizando para ello electrodos ion selectivos.

Cuando la mezcla de muestra y tampón hace contacto con el electrodo selectivo, ocurren cambios en el potencial del electrodo que son proporcionales a las concentraciones de dichos iones en la muestra.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero:	Sodio:	136,0 – 144,0 mEq/l.
	Potasio:	3,5 – 5,1 mEq/l.
	Cloro:	99,0 – 111,0 mEq/l.
Orina fraccionada:	Sodio:	20,0 – 110,0 mEq/l.
	Potasio:	12,0 – 62,0 mEq/l.
	Cloro:	90,0 – 210,0 mEq/l.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del sodio, potasio, y cloro están expuestos en la tabla M2.

## 2.- Determinación sérica y urinaria de calcio.

Las determinaciones séricas y urinarias de calcio se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX20<sup>®</sup>.

El sistema Synchron LX<sup>®</sup> determina la concentración total de calcio por potenciometría indirecta, para lo cual utiliza un electrodo selectivo de iones calcio junto con un electrodo de referencia de sodio.

El electrodo selectivo de iones calcio mide la concentración de iones de calcio libres (no ligados) existentes en una solución. El calcio total sólo se puede calcular a partir del calcio libre cuando la proporción molar entre las concentraciones de calcio libre y calcio total es constante. Esta proporción molar constante se logra con una solución tamponada que contiene potentes agentes formadores de complejos con calcio.

El electrodo selectivo de iones calcio consiste en una membrana ionófora de calcio colocada en un soporte sólido. Cuando la mezcla de muestra y tampón hace contacto con el electrodo, se producen cambios en el potencial del electrodo a medida que los iones de calcio reaccionan con el ionóforo. Estos cambios de potencial se referencian al electrodo de sodio. El “potencial referido” sigue la ecuación de Nernst (Atkins, 1991), a partir de la cual se calcula la concentración de calcio.

Los rangos de normalidad para el calcio, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero:	8,9 – 10,3 mg/dl.
Orina fraccionada:	2,0 – 17,5 mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del calcio están expuestos en la tabla M2.

### **3.- Determinación sérica y urinaria de fosfatos.**

Las determinaciones séricas y urinarias de fosfatos se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado un método cinético cronometrado.

En este método, el fósforo inorgánico reacciona con el molibdato de amonio en una solución ácida para formar un complejo de fosfomolibdato amarillo. El sistema controla el cambio en la absorbancia del fosfomolibdato

amarillo a 365 nanómetros. La cinética entre los 19 y 25 segundos después de añadir la muestra es proporcional a la concentración de fosfatos inorgánicos en la muestra.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero: 2,4 – 4,7 mg/dl.

Orina fraccionada: 0,0 – 60,0 mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria los fosfatos están expuestos en la tabla M2.

#### **4.- Determinación sérica y urinaria de magnesio.**

Las determinaciones séricas y urinarias de magnesio se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado un método cinético de punto final.

En este método, el magnesio se combina con calmagita para formar un cromógeno estable. El sistema controla el cambio de absorbancia a 520 nanómetros, el cual es directamente proporcional a la concentración de magnesio en la muestra.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero: 1,8 – 2,5 mg/dl.

Orina fraccionada: 1,0 - 13,0 mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del magnesio están expuestos en la tabla M2.

### **5.- Determinación sérica y urinaria de citrato.**

Las determinaciones séricas y urinarias de citrato se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado un método cinético de punto final.

En este método, el citrato es convertido en oxaloacetato y acetato, a través de una reacción catalizada por la enzima citrato-liasa.

Posteriormente, en presencia de los enzimas L-malato deshidrogenasa (L-MDH) y L-lactato deshidrogenada (L-LDH), el oxaloacetato y su producto de descarboxilación, el piruvato, son reducidos a L-malato y L-lactato, respectivamente, actuando como cofactor el nicotinamida-adenin-dinucleótido reducido (NADH-H<sup>+</sup>), que pasa a nicotinamida-adenin-dinucleótido oxidado (NAD<sup>+</sup>). La cantidad de NAD<sup>+</sup> es proporcional a la cantidad de citrato presente en la muestra. El NAD<sup>+</sup> es medido a través de la disminución de su absorbancia a 340 nm.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero:	1,2 – 2,7	mg/dl.
Orina fraccionada:	15,0 – 95,0	mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del citrato están expuestos en la tabla M2.

### **6.- Determinación sérica y urinaria de ácido úrico.**

Las determinaciones séricas y urinarias de ácido úrico se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado un método cinético de punto final.

En este método, el ácido úrico es oxidado por la uricasa para producir alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona con la 4-

aminoantipirina (4-AAP) y el sulfonato de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno (DCHBS), en una reacción catalizada por una peroxidasa que produce un producto coloreado.

El sistema Synchron LX<sup>®</sup> controla el cambio de absorción a 520 nm, el cual es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero:	2,5 – 7,6 mg/dl.
Orina fraccionada:	7,5 – 49,5 mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del ácido úrico están expuestos en la tabla M2.

## **7.- Determinación urinaria de oxalato.**

Las determinaciones urinarias de oxalato se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, según el método oxalato-oxidasa.

Este es un método enzimático a través del cual el oxalato es oxidado y convertido en dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), en una reacción catalizada por la oxalato-oxidasa. Posteriormente, el peróxido de hidrógeno reacciona con la 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona (MBTH) y el 3-dimetilaminobenzoato para dar indamina teñida, en una reacción catalizada por una peroxidasa. La indamina tiene una absorbancia máxima a 590 nm. La intensidad de color producido es directamente proporcional a la concentración de oxalato en la muestra.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Orina fraccionada:	0,5 – 4,0 mg/dl.
--------------------	------------------

El rango de normalidad urinaria del oxalato está expuesto en la tabla M2.

### **8.- Determinación sérica y urinaria de creatinina.**

Las determinaciones séricas y urinarias de creatinina se han realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado el método cinético de Jaffé.

En este método, la creatinina se combina con picrato alcalino para producir un complejo coloreado. Las lecturas de absorbancia se realizan a 520 nanómetros entre 19 y 25 segundos después de la inyección de la muestra. La cinética de la absorbancia proporciona una medida directa de la concentración de creatinina en la muestra.

Los rangos de normalidad para la creatinina, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero:	0,6 – 1,3	mg/dl.
Orina fraccionada:	39,0 – 259,0	mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria de la creatinina están expuestos en la tabla M2.

### **9.- Determinación sérica y urinaria de urea.**

La determinación sérica y urinaria de urea se ha realizado en un espectrofotómetro autoanalizador multiparamétrico Synchron LX<sup>®</sup>, para lo cual se ha utilizado una metodología cinética de conductividad enzimática.

Dicho método utiliza la ureasa para descomponer la urea en amonio y bicarbonato. Durante la reacción, la velocidad cronometrada de aumento de la

conductividad de la solución es directamente proporcional a la concentración de urea presente en la reacción.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero: 12,0 – 50,0 mg/dl.

Orina fraccionada: 847,0 – 2967,0 mg/dl.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria de la urea están expuestos en la tabla M2.

#### **10.- Determinación sérica y urinaria de zinc.**

La determinación sérica y urinaria de zinc se ha realizado en un espectrómetro de absorción atómica Termo Solaar M6®.

Para ello, se diluye la muestra a 1/10 con agua destilada de más de 10 MΩ / cm, y se determina la concentración de zinc por espectrometría de absorción atómica en una llama de aire-acetileno. Los estándares de trabajo contienen NaCl como buffer de ionización con el fin de igualar la fuerza iónica de estándares y muestras. La absorción de fondo se corrige con ayuda de una lámpara de deuterio.

Los rangos de normalidad, proporcionados por el laboratorio, son:

Suero: 60,0 – 150,0 mcg/dl.

Orina fraccionada: 300,0 – 600,0 mcg/l.

Los rangos de normalidad sérica y urinaria del zinc están expuestos en la tabla M2.

### **11.- Determinación de la cristaluria.**

El análisis de la cristaluria se ha realizado mediante visualización directa del sedimento urinario, utilizando para ello un microscopio binocular Leitz® Diaplan, conectado a una cámara de video Sony® CCD Iris, y a un monitor de televisión Sony®.

El análisis microscópico directo del sedimento urinario, obtenido tras centrifugación de la muestra durante 5 minutos a 2.500 revoluciones por minuto, permite visualizar la existencia y el tipo de cristales, así como la presencia de hematíes, leucocitos, cilindros, y células.

El laboratorio de referencia considera como rango de normalidad la ausencia de cristales.

Los rangos de normalidad urinaria de la cristaluria están expuestos en la tabla M2.

### **12.- Determinación del pH y de la densidad urinaria.**

La determinación del pH y de la densidad urinaria se ha realizado en un lector automático de tiras reactivas Midityr M®, fabricado por Boeringer Mannheim®, utilizando para ello tiras reactivas de la marca Multistix SG 10®, fabricadas también por Boeringer Mannheim®.

La concentración urinaria de hidrogeniones produce de forma inmediata un cambio de color en el bromocresol azul/verde, que es leído por el lector automático. El tiempo de lectura visual es de 60 segundos.

La tira reactiva permite la lectura visual o automática del pH. La lectura visual se realiza sobre una escala unitaria que proporciona unos valores de pH incluidos dentro del rango comprendido entre 5,0 y 8,5. Los valores de pH proporcionados por la lectura instrumental, por su parte, se encuentran incluidos dentro del rango comprendido entre 5,0 y 9,0.

Para la determinación de la densidad, los reactivos presentes en la tira en fase sólida viran de color en proporción directa a la concentración salina. El tiempo de lectura visual de la densidad es de 45 segundos, permitiendo la detección de densidades que oscilan entre 1.000 y 1.030.

El rango de normalidad fisiológico del pH urinario oscila entre 4,5 y 8,5, y el de la densidad urinaria, entre 1.010 y 1.030. Dichos valores están expuestos en la tabla M2.

<b>Tabla M2:</b> Rangos de normalidad de los parámetros bioquímicos medidos en sangre y orina.			
<b>Parámetros</b>	<b>Unidades</b>	<b>Plasma</b>	<b>Orina(fraccionada)</b>
Sodio	mEq/l	136 - 144	20 – 110
Cloro	mEq/l	99 - 111	90 – 210
Potasio	mEq/l	3,5 – 5,1	12 – 62
Zinc	mcg/dl	60 - 150	300 – 600 mcgr/l
Calcio	mg/dl	8,9 – 10,3	2,0 – 17,5
Fósforo	mg/dl	2,4 – 4,7	20 – 60
Magnesio	mg/dl	1,8 – 2,5	1,0 – 13
Citrato	mg/dl	1,2 – 2,7	15 – 95
Urea	mg/dl	12 - 50	847 - 2967
Creatinina	mg/dl	0,6 – 1,3	39 - 259
Ácido úrico	mg/dl	2,5 – 7,6	7,5 – 49,5
Oxalato	md/dl		0,8 – 2,4
Densidad			1010 – 1030
pH			4,5 – 8,5
Cristaluria			Ausencia

### **3.- MATERIAL.**

#### 3.1.- MATERIAL NO FUNGIBLE.

Para la realización del presente trabajo se ha utilizado el siguiente material no fungible:

##### 3.1.1.- MATERIAL UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA.

###### **1.- Balanza y tallímetro.**

Para la determinación del peso y la talla se ha utilizado una estación completa de peso y medición de la marca Seca<sup>®</sup>, formada por una báscula de palanca y pesos, modelo 710 1021999, dotada de una precisión de 100 gr; a la que se le ha ajustado una varilla de medición (tallímetro) de perfil de aluminio con rejilla abatible de plástico, modelo 220, dotada de una precisión de 1 mm, fabricados ambos por Vogel & Halke (Alemania).

###### **2.- Una camilla clínica convencional.**

###### **3.- Una linterna clínica, de la marca Talmed<sup>®</sup>.**

###### **4.- Un otoscopio, de la marca Riester<sup>®</sup>, modelo Ri-mini.**

###### **5.- Un fonendoscopio de membrana, de la marca Moretti<sup>®</sup>.**

###### **6.- Un esfigmomanómetro manual de aire, de la marca Riester<sup>®</sup>, mod. Minimus II.**

###### **7.- Un martillo de reflejos convencional.**

###### **8.- Un podoscopio, de la marca Top-Class<sup>®</sup>.**

##### 3.1.2.- MATERIAL UTILIZADO EN LA PRUEBA DE ESFUERZO.

###### **1.- Cicloergómetro.**

Las pruebas de esfuerzo se han realizado sobre un cicloergómetro de freno electromagnético, de la marca SensorMedics<sup>®</sup>, modelo Ergo-metrics 800S<sup>®</sup>, fabricado por SensorMedics Corporation (USA), calibrado, programado y controlado automáticamente desde el software específico (Vision<sup>®</sup>) del ergoespirómetro Vmax29 Series<sup>®</sup>, desarrollado por SensorMedics Corporation.

## **2 – Ergoespirómetro.**

Para el análisis de los gases respirados durante las pruebas de esfuerzo se ha utilizado un ergoespirómetro de la marca SensorMedics<sup>®</sup>, modelo Vmax29 Series<sup>®</sup>, fabricado por SensorMedics Corporation (USA).

Dicho espirómetro recoge, analiza, y transforma en forma de unidades de flujo, volumen, y presión, las señales eléctricas emitidas por un sensor de flujo de masas, conectado a un recolector de saliva, el cual se encuentra conectado, a su vez, a la boca de los sujetos, a través de una boquilla.

El sistema Vmax29 Series<sup>®</sup> está controlado por un programa informático específico denominado Vision<sup>®</sup>, desarrollado por SensorMedics Corporation.

## **3.- Monitor electrocardiográfico.**

La monitorización de la actividad eléctrica cardiaca en reposo y durante las pruebas de esfuerzo se ha realizado con un electrocardiógrafo digitalico multicanal automático, de la marca Cambridge<sup>®</sup>, modelo MC6900i.

## **4.- Analizador de lactato.**

Para la determinación de las concentraciones sanguíneas de lactato se ha utilizado un analizador de la marca Lactate Pro<sup>®</sup>, fabricado por Arkray Inc (Japón).

## **5.- Hardware y software.**

El sistema Vmax29 Series<sup>®</sup> del Laboratorio de Valoración Funcional, del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, está controlado por un programa informático específico denominado Vision<sup>®</sup>, desarrollado por SensorMedics Corporation. La versión del programa utilizada en dicho laboratorio está diseñada para trabajar bajo el sistema operativo Microsoft Windows 98<sup>®</sup>.

Así mismo, el hardware utilizado para el manejo de dicho programa está formado por un ordenador de escritorio compatible, compuesto de una CPU de 40 GB de memoria, de la marca Airis<sup>®</sup>, con procesador Intel Inside Pentium 4<sup>®</sup>, un monitor color de tipo CRT, de 15 pulgadas, de la marca Samsung<sup>®</sup>, modelo SyncMaster 550S; un ratón de la marca IBM<sup>®</sup>, modelo 13H6690; un teclado nacional, de la marca IBM<sup>®</sup>, con 102 teclas agrupadas en 5 áreas de trabajo; y una impresora a color, de chorro de tinta, de la marca Hewlett Packard<sup>®</sup>, modelo Deskjet 6127.

### 5.- Otros.

5.1.- Un casco regulable de plástico, de la marca Sensormedics<sup>®</sup>, para sujeción del sensor de flujo de masas.

5.2.- Unas pinzas metálicas nasales, de la marca Sanro<sup>®</sup>.

5.3.- Boquillas de goma, de la marca Sensormedics<sup>®</sup>.

5.4.- Recolectores de saliva, de la marca Sensormedics<sup>®</sup>.

5.5.- Cinturón elástico de velcro para la sujeción del cable electrocardiográfico del paciente.

5.6.- Un esfigmomanómetro manual de aire, de la marca Riester<sup>®</sup>, mod. Minimus II.

5.7.- Pie de gotero convencional, como elemento de sujeción del esfigmomanómetro.

### 3.1.3.- MATERIAL UTILIZADO PARA EL CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO Y LA ELABORACIÓN DE DIETAS.

Para el cálculo del gasto energético y la elaboración de las dietas personalizadas de los sujetos de estudio se ha utilizado el programa informático “Alimentación y salud”, supervisado por el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la universidad de Granada, y editado por BITASDE. La versión del programa utilizada en este trabajo está diseñada para trabajar bajo el sistema operativo Microsoft Windows 98<sup>®</sup>.

El hardware utilizado para este fin está formado por un ordenador de escritorio compatible, compuesto de una CPU de 200 GB de memoria, con procesador Intel Inside Pentium 4<sup>®</sup> a 3,21 GHz y 1 GB, un monitor color de tipo TCD, de 17 pulgadas, de la marca LG<sup>®</sup>, modelo Flatron L1710S; un ratón inalámbrico, de la marca Logitech<sup>®</sup>; un teclado nacional inalámbrico, de la marca Logitech<sup>®</sup>, con 102 teclas agrupadas en 5 áreas de trabajo; y una impresora láser a color, de la marca Epson<sup>®</sup>, modelo Aculaser C-2000.

### 3.1.4.- MATERIAL UTILIZADO PARA LA DETERMINACIÓN SÉRICA Y URINARIA DE LOS PARÁMETROS DE ESTUDIO.

#### **1.- Autoanalizador multiparamétrico.**

Las determinaciones séricas y urinarias de urea, creatinina, ácido úrico, cloro, sodio, potasio, magnesio y calcio se han realizado en un autoanalizador multiparamétrico, de la marca Synchron LX20<sup>®</sup>.

#### **2.- Espectrómetro de absorción atómica.**

Las determinaciones séricas y urinarias de cinc se han realizado en un aparato de absorción atómica, de la marca Termo Solaar M6<sup>®</sup>.

### **3.- Lector colorimétrico.**

La determinación urinaria del pH y de la densidad se ha realizado mediante un lector colorimétrico automático de tiras reactivas de la marca Míditir M<sup>®</sup>, fabricado por Boeringer Manheim<sup>®</sup>.

### **4.- Microscopio.**

La determinación de la cristaluria se ha realizado a través del examen del sedimento urinario con un microscopio binocular Leitz<sup>®</sup> Diaplan, conectado a una cámara de video Sony<sup>®</sup> CCD Iris y a un monitor de televisión Sony<sup>®</sup>.

Además de lo expuesto, en la realización del presente trabajo se ha utilizado el siguiente material no fungible:

#### **3.1.5.- MATERIAL INFORMÁTICO UTILIZADO PARA LA REDACCIÓN Y EDICIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.**

El software utilizado para la realización del presente trabajo está formado por los siguientes programas: 1) SPSS 9.0, para la realización del tratamiento estadístico; 2) Microsoft Excel 2003<sup>®</sup>, para la obtención de tablas y gráficas; y Microsoft Word 2003<sup>®</sup>, como procesador de texto; todos ellos trabajando bajo el sistema operativo Windows XP<sup>®</sup>.

El hardware utilizado está formado por un ordenador portátil de la marca Sony<sup>®</sup>, modelo Vaio<sup>®</sup> VGN-FS285B, con procesador Intel<sup>®</sup> Pentium<sup>®</sup> m 740, disco duro de 80 GB y pantalla WXGA X-black LCD, de 15,4 pulgadas, conectado a una impresora láser, marca Brother<sup>®</sup>, modelo MFC 9650.

### 3.1.6.- OTROS.

Para la determinación del peso total de los sujetos en la fase extrahospitalaria del estudio se ha utilizado una balanza digital, de la marca Soehnle®.

### 3.2.- MATERIAL FUNGIBLE.

El material fungible utilizado en este estudio ha sido el siguiente:

#### 3.2.1.- MATERIAL UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA.

- 1.- Guantes de látex, no estériles, de la marca Sempercare®.
- 2.- Depresores linguales, de la marca Wooden Tongue Depresor®.
- 3.- Maquinillas de afeitarse desechables, de la marca Wilkinson®.
- 4.- Algodón hidrófilo, de la marca Cottonificio®.
- 5.- Alcohol etílico de 70º, de la marca Alcohocel®.
- 6.- Electrodo de estrés, de la marca Dormo®.
- 7.- Papel de registro electrocardiográfico para aparatos Cambridge®, de la marca Kendall Meditrace®.

#### 3.2.2.- MATERIAL UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO.

- 1.- Guantes de látex, no estériles, de la marca Sempercare®.
- 2.- Pomada vasodilatadora, de la marca Finalgón®. Cada 100 gr de pomada Finalgón® contienen: Nonivamida 0,4 gr. Nicoboxilo 2,5 gr. Adipato de disopropilo, sílice coloidal, vaselina, E 200, esencia de citronela y agua purificada, c.s.

- 3.- Gasas hidrófilas de algodón, no estériles, de la marca Torval<sup>®</sup>.
- 4.- Algodón hidrófilo, de la marca Cottonificio<sup>®</sup>.
- 5.- Alcohol etílico de 70°, de la marca Alcohocel 70°<sup>®</sup>.
- 6.- Lancetas estériles, de la marca Accu-Chek Softclix Pro<sup>®</sup>.
- 7.- Tiras reactivas de lactato, de la marca Arkray Lactate Pro, Strip<sup>®</sup>.  
Cada tira reactiva contiene: 1) lactato oxidasa (LOD): 1,92 unidades; y 2) Ferricianuro potásico (oxidado): 0,096 mg.
- 8.- Malla tubular elástica, de la marca Retelast<sup>®</sup>, como medio de sujeción al cuerpo de los cables electrocardiográficos.
- 9.- Papel de registro electrocardiográfico para aparatos Cambridge<sup>®</sup>, de la marca Kendall Meditrace<sup>®</sup>.
10. Papel de oficina tipo DIN-A4, de la marca Save<sup>®</sup>, para la elaboración y utilización de las plantillas de recogida de datos.

### 3.2.3.- MATERIAL UTILIZADO PARA LA TOMA Y RECOGIDA DE MUESTRAS.

- 1.- Guantes de látex, no estériles, de la marca Sempercare<sup>®</sup>.
- 2.- Algodón hidrófilo, de la marca Cottonificio<sup>®</sup>.
- 3.- Alcohol etílico de 70°, de la marca Alcohocel<sup>®</sup>.
- 4.- Jeringas estériles desechables de 10 ml, de la marca Terumo<sup>®</sup>.
- 5.- Agujas estériles hipodérmicas de 25 x 0,5 mm, de la marca Terumo<sup>®</sup>.
- 6.- Tubos cilíndricos de plástico de recogida de sangre de la marca TAP-VAL<sup>®</sup>, provistos de partículas de propileno para optimizar la separación entre el coágulo sanguíneo y el suero (sobrenadante), de donde se han obtenido los parámetros bioquímicos.
- 7.- Recipientes estériles para la recogida de orina, de 120 ml., de la marca Borgino<sup>®</sup>.

### 3.2.4.- REACTIVOS UTILIZADOS PARA LAS DETERMINACIONES SÉRICAS Y URINARIAS.

1.- Para la determinación sérica y urinaria del sodio: Reactivo Tampón para Electrolitos Synchron<sup>®</sup> ISE LX; Reactivo de Referencia Electrolítica Synchron<sup>®</sup> ISE LX; y Aqua Cal 1, 2, y 3, de Synchron LX<sup>®</sup>.

2.- Para la determinación sérica y urinaria de cloro: Reactivo Tampón para Electrolitos Synchron<sup>®</sup> ISE LX; Reactivo de Referencia Electrolítica Synchron<sup>®</sup> ISE LX; y Aqua Cal 1 y 2, de Synchron LX<sup>®</sup>.

3.- Para la determinación sérica y urinaria de potasio: Reactivo Tampón para Electrolitos Synchron<sup>®</sup> ISE LX; Reactivo de Referencia Electrolítica Synchron<sup>®</sup> ISE LX; y Aqua Cal 1, 2, y 3, de Synchron LX<sup>®</sup>.

4.- Para la determinación sérica y urinaria de calcio: Reactivo Tampón para Electrolitos Synchron<sup>®</sup> ISE LX; Reactivo de Referencia Electrolítica Synchron<sup>®</sup> ISE LX, y Aqua Cal 1, 2, y 3, de Synchron<sup>®</sup> LX.

5.- Para la deteminación sérica y urinaria de fosfatos: Reactivo Fósforo (PHOSm) Synchron LX<sup>®</sup>; y Aqua Cal 1 y 2, de Synchron LX<sup>®</sup>.

6.- Para la determinación sérica y urinaria de magnesio: Reactivo Magnesio (Mg) Synchron LX<sup>®</sup>, y el Calibrador Multi de los Sistemas Synchron<sup>®</sup>.

7.- Para la determinación sérica y urinaria de citrato: Kit de Citric acid UV-Method, fabricado por Boeringer Mannheim<sup>®</sup> / R-Biopharm<sup>®</sup>.

8.- Para la determinación sérica y urinaria de ácido úrico: Reactivo Ácido Úrico Synchron LX<sup>®</sup>, y el Calibrador Multi de los Sistemas Synchron<sup>®</sup>.

9.- Para la determinación urinaria de oxalato: Kit de Oxalate (Procedure nº 591), fabricado por Trinity-Biotech®.

10.- Para la determinación sérica y urinaria de creatinina: Reactivo Creatinina de Synchron®, y Aqua Cal 1 y 2, de Synchron LX®.

11.- Para la determinación sérica y urinaria de urea: Reactivo Urea, y el Calibrador Multi de los sistemas Synchron®.

12.- Para la determinación del pH y de la densidad urinarias: Tiras reactivas Multistix®, fabricadas por Boeringer Manheim®.

#### **4.- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.**

El presente trabajo se trata de un estudio de cohortes, en el que investigamos la influencia a lo largo del tiempo que el ejercicio físico de larga duración y alta intensidad tiene sobre determinados parámetros séricos y urinarios relacionados con la etiopatogenia de la nefrolitiasis en un grupo de sujetos entrenados, sin antecedentes personales ni familiares de dicha enfermedad.

Dicho estudio ha sido realizado sobre una muestra total de 35 individuos varones. Para ello, se han determinado una serie de parámetros séricos y urinarios inmediatamente antes e inmediatamente después de la realización de un ejercicio físico; y posteriormente, durante los 2 días siguientes los parámetros séricos, y los 4 días siguientes los parámetros urinarios.

Se han considerado como parámetros de estudio:

- 1.- Parámetros antropométricos: edad, peso pre y postejercicio y talla.
- 2.- Parámetros bioquímicos séricos: urea, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, citrato y cinc.

3.- Parámetros bioquímicos urinarios: pH, densidad, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, oxalato, citrato y cinc.

4.- Índices de riesgo litógeno (INRILI): calcio/citrato, calcio/magnesio, oxalato/citrato, oxalato/magnesio, calcio/creatinina y oxalato creatinina, cuyos rangos de normalidad están expuestos en la tabla M3.

<b>Tabla M3:</b> Rangos de normalidad de los INRILI	
Calcio/Citrato	0,14 - 0,19
Calcio/Magnesio	1,35 – 2,00
Oxalato/Citrato	0,03 – 0,06
Oxalato/Magnesio	0,18 – 0,80
Calcio/Creatinina	0,07 – 0,14
Oxalato/Creatinina	0,02 – 0,03

Se ha considerado como variable estadística la influencia del ejercicio físico sobre cada uno de los parámetros de estudio.

A partir de los parámetros de estudio se han obtenido:

- 1.- Tablas de distribución de frecuencias.
- 2.- La media aritmética (MD).
- 3.- La desviación estándar (SD).

Los procedimientos estadísticos utilizados para calcular la existencia o no de diferencias significativas entre los diferentes parámetros de estudio a lo largo del tiempo han sido los siguientes:

El test Chi-Cuadrado ha sido utilizado para contrastar si la proporción de sujetos que muestran un aumento del parámetro estudiado después del

ejercicio se puede considerar igual o no a la proporción de sujetos en los que disminuye; y si se da el caso, evaluar la significación del cambio.

El test de MacNemar ha sido utilizado para evaluar si se han producido cambios significativos en relación con la presencia de cristales en las diferentes muestras de orina postejercicio con respecto a los cristales existentes en las muestras preejercicio.

El “test de la T para muestras relacionadas” ha sido utilizado para contrastar si los valores medios de los parámetros se podían asumir iguales antes y después del ejercicio. Este tipo de contraste se suele utilizar cuando los datos son continuos y pueden asumirse normalmente distribuidos o siguiendo una distribución Gaussiana.

Para contrastar si existía alguna diferencia significativa entre los valores medios de los parámetros en el conjunto total de las muestras, se ha utilizado una “ANOVA de una vía con medidas repetidas”.

En los casos en los que se ha detectado la existencia de diferencias significativas se han realizado contrastes múltiples a posteriori, utilizando para ello los test de Scheffé y de Duncan. Estos contrastes múltiples determinan grupos de medias que se pueden considerar homogéneos. De esta forma podemos analizar en qué momento se puede considerar que los parámetros analizados no muestran diferencias significativas con los valores obtenidos antes de la realización del ejercicio; o lo que es lo mismo, cuándo los distintos parámetros regresan a los valores preejercicio.

Se han considerado como diferencias altamente significativas aquellas correlaciones cuyo nivel de significación estadística o error de tipo 1 ha sido menor de 0,005 ( $p < 0,005$ ), de moderada significación estadística las que han obtenido un error de tipo 1 menor de 0,01 ( $p < 0,01$ ), y de baja significación estadística aquellas cuyo error ha sido menor o igual a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). No se han considerado como diferencias significativas aquellas correlaciones con un nivel de significación mayor de 0,05 ( $p > 0,05$ ).

Los resultados obtenidos se han expuesto en forma de tablas y gráficos. Los niveles de significación obtenidos en cada caso han sido descritos en el texto.

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

**Tabla M4:** Cuadro resumen de las muestras, métodos, reactivos y equipos de medición utilizados.

DETERMINACIÓN	MUESTRA	MÉTODO	REACTIVOS	EQUIPO DE MEDICION
UREA	Suero	Ureasa	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
ÁCIDO ÚRICO	Suero Orina	URCA (Úricasa)	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
CREATININA	Suero Orina	Jaffe	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
SODIO	Suero Orina	Electrodos ion-selectivos	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
POTASIO	Suero Orina	Electrodos ion-selectivos	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
COLORO	Suero Orina	Electrodos ion-selectivos	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
CALCIO	Suero Orina	Electrodos ion-selectivos	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
FÓSFORO	Suero Orina	(PHOS) (fosfomolibdato)	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
MAGNESIO	Suero Orina	Calmagita	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
CITRATO	Suero Orina	Citratoliasa	SYNCHRON®	Autoanalizador Synchron LX®
OXALATO	Orina	Oxalato oxidasa	SYNCHRON®	Autoanalizador multi Synchron LX®
CINC	Suero Orina	Absorción atómica		Termo Solaar M6®
DENSIDAD	Orina	Colorimétrico	Multistix® Boeringer Manheim®	Miditir M® Boeringer Manheim®
Ph	Orina	Colorimétrico	Multistix® Boeringer Manheim®	Miditir M® Boeringer Manheim®
CRISTALURIA	Orina	Examen microscópico		Leitz Diaplan®

## **IV.- RESULTADOS.**



## **IV.- RESULTADOS.**

### **1.- TIPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS.**

Nuestro trabajo se trata de un estudio de cohortes, planteado con el principal objetivo de investigar el papel del ejercicio físico de alta intensidad y larga duración como factor de riesgo de la nefrolitiasis.

Con este fin, hemos determinado una serie de parámetros antropométricos y analíticos antes, inmediatamente después de la realización de un ejercicio de 90 minutos de duración a intensidad de umbral ventilatorio 2, y a intervalos de aproximadamente 12 horas, durante los cuatro días (96 horas) siguientes a la finalización del mismo.

Dicho estudio ha sido realizado sobre un total de 35 sujetos varones, todos ellos deportistas entrenados, sin antecedentes de nefrolitiasis, y cuyas edades oscilan entre 19 y 63 años ( $40,80 \pm 11,87$ ).

Las características antropométricas pre y post ejercicio de los sujetos de estudio se muestran en la tabla R1.

**Tabla R1.** Parámetros antropométricos de los sujetos del estudio.

n = 35	
Edad (años)	40,80 ± 11,87
Talla (cm)	173,81 ± 6,64
Peso preejercicio (kg)	74,55 ± 9,38
IMC preejercicio	24,65 ± 2,53
Peso postejercicio (kg)	73,35 ± 9,53
IMC postejercicio	24,28 ± 2,55

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. n = tamaño de la muestra.

La pérdida porcentual media de peso sufrida como consecuencia del ejercicio físico realizado ha sido del 1,6 %.

Nuestros resultados muestran la existencias de diferencias altamente significativas ( $p < 0,005$ ) entre el peso medio pre y el peso medio postejercicio, y que dichas diferencias ya no existían a las 48 horas postejercicio (muestra 6).

La evolución del peso de los sujetos durante el estudio se muestra en la tabla R2.

**Tabla R2.** Evolución del peso de los sujetos durante el estudio.

n=35	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10
Peso (kg)	74,55 ± 9,38	73,35 ± 9,54	73,62 ± 9,69	74,02 ± 9,67	73,81 ± 9,66	74,64 ± 9,73	74,18 ± 9,83	74,83 ± 10,48	74,72 ± 10,25	75,01 ± 10,31

Los datos se expresan como media aritmética (MD) más / menos desviación estándar (SD). n = tamaño de la muestra.

## 2.- MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PARÁMETROS SÉRICOS INDUCIDAS POR EL EJERCICIO FÍSICO.

Tras la realización del ejercicio físico, nuestros resultados muestran que la mayoría de los sujetos han aumentado la fosfatemia ( $p < 0,005$ ), la uricemia ( $p < 0,005$ ), la citratemia ( $p < 0,005$ ), la azoemia ( $p < 0,05$ ), la creatininemia ( $p < 0,005$ ), y la kaliemia ( $p < 0,005$ ); y han disminuido la magnesemia ( $p < 0,005$ ), la zinquemia ( $p < 0,005$ ) y la cloremia ( $p < 0,05$ ). La tabla de distribución de frecuencias no muestra otros cambios con significación estadística, si bien se observa una tendencia al aumento de la calcemia y a la disminución de la natremia. Estos resultados se muestran en la tabla R3.

<b>Tabla R3.</b> Distribución de frecuencias de la evolución de las concentraciones séricas de los parámetros de estudio inmediatamente después del ejercicio.			
n = 35	Aumenta	Disminuye	p
Calcio (mg/dl)	21	14	NS
Fosfato (mg/dl)	34	1	***
Ácido úrico (mg/dl)	27	8	***
Citrato (mg/dl)	27	8	***
Magnesio (mg/dl)	0	35	***
Zinc (mcgr/dl)	7	28	***
Urea (mg/dl)	24	11	*
Creatinina (mg/dl)	28	7	***
Sodio (mEq/l)	15	20	NS
Potasio (mEq/l)	30	5	***
Cloro (mEq/l)	10	25	*

Test Chi-Cuadrado. n = número de casos. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,005$ . NS= No significativo.

La magnitud de los cambios y la evolución en el tiempo de las concentraciones séricas de los parámetros de estudio se muestran en la tabla R4.

**Tabla R 4.** Evolución de las concentraciones séricas de los parámetros de estudio en función del tiempo.

Parámetro n = 35	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
Calcio (mg/dl)	9,8 ± 0,28	9,92 ± 0,33	9,17 ± 0,22	9,41 ± 0,26	9,32 ± 0,28	9,37 ± 0,24
Fosfato (mg/dl)	3,77 ± 0,42	4,67 ± 0,55	3,6 ± 0,41	3,73 ± 0,47	3,64 ± 0,51	3,59 ± 0,57
Ác úrico (mg/dl)	5,47 ± 0,86	5,68 ± 0,91	5,78 ± 0,84	5,50 ± 0,83	5,49 ± 0,91	5,41 ± 1,04
Citrato (mg/dl)	1,49 ± 0,79	2,24 ± 0,93	2,38 ± 1,76	1,76 ± 0,65	1,66 ± 0,62	1,75 ± 0,74
Magnesio (mg/dl)	2,05 ± 0,13	1,91 ± 0,14	2,16 ± 0,15	2,21 ± 0,17	2,18 ± 0,15	2,21 ± 0,20
Zinc (mcg/dl)	153,20 ± 31,93	121,69 ± 39,28	184,83 ± 38,15	134,49 ± 41,53	157,60 ± 46,55	180,71 ± 27,65
Urea (mg/dl)	30,94 ± 7,35	34,54 ± 7,54	33,40 ± 6,72	34,94 ± 7,26	32,29 ± 5,92	30,83 ± 6,11
Creatinina (mg/dl)	1,01 ± 0,13	1,10 ± 0,16	0,98 ± 0,20	1,02 ± 0,19	0,95 ± 0,12	1,00 ± 0,13
Sodio (mEq/l)	140,74 ± 1,52	141,09 ± 1,77	139,06 ± 1,00	138,54 ± 1,52	140,86 ± 2,12	141,46 ± 1,69
Potasio (mEq/l)	4,33 ± 0,38	4,78 ± 0,42	4,36 ± 0,32	4,13 ± 0,33	4,38 ± 0,32	4,25 ± 0,31
Cloro (mEq/l)	102,66 ± 1,71	102,20 ± 2,14	107,31 ± 2,35	103,74 ± 1,98	103,06 ± 1,68	104,20 ± 2,11

Los datos se expresan como media aritmética (MD) más / menos desviación estándar (SD). n = tamaño de la muestra.

## 2.1.- Calcio.

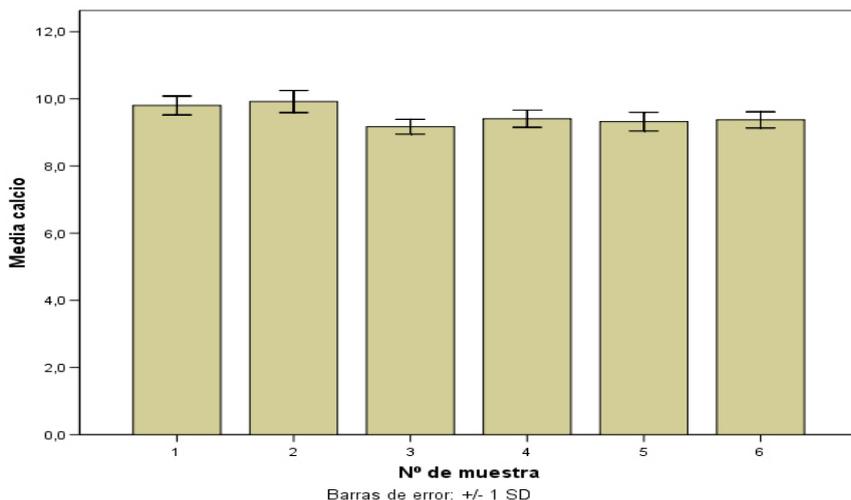
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a aumentar la calcemia, aunque dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la calcemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho valor había disminuido de manera altamente significativa ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; disminución que se ha mantenido ya hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la calcemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas del calcio se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 1.

**Gráfico 1. Evolución de las concentraciones séricas del calcio a lo largo del estudio.**



## 2.2.- Fosfatos.

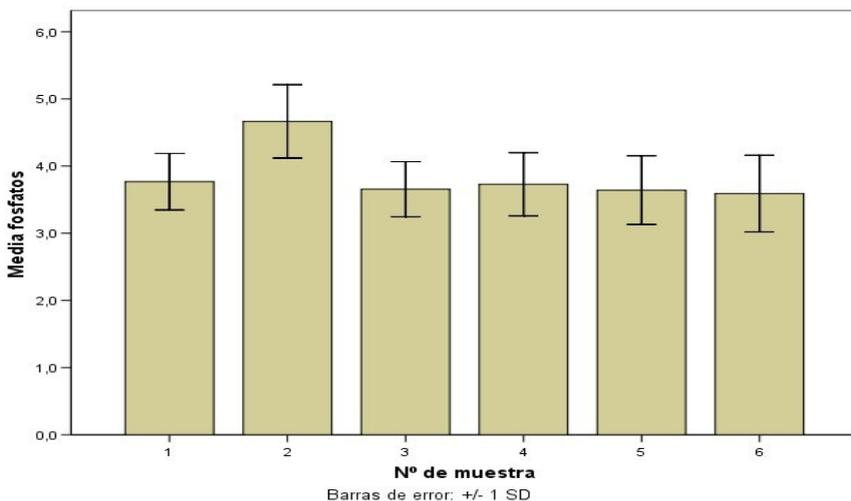
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una elevación de la fosfatemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la fosfatemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho valor había disminuido hasta no presentar ya diferencias estadísticamente significativas con el valor de la muestra 1; característica que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la fosfatemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de la fosfatemia a lo largo del estudio se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 2.

**Gráfico 2. Evolución de las concentraciones séricas de fosfatos a lo largo del estudio.**



### 2.3.- Ácido úrico.

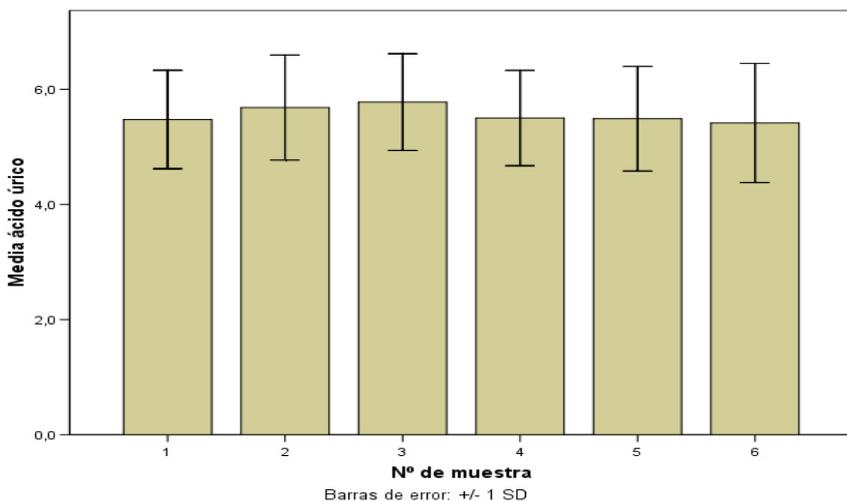
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una elevación de la uricemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la uricemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, el valor observado a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no presentaba diferencias estadísticamente significativas con el valor de la muestra 1, manteniéndose esta característica hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la uricemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas del ácido úrico se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 3.

**Gráfico 3. Evolución de las concentraciones séricas de ácido úrico a lo largo del estudio.**



## 2.4.- Citrato.

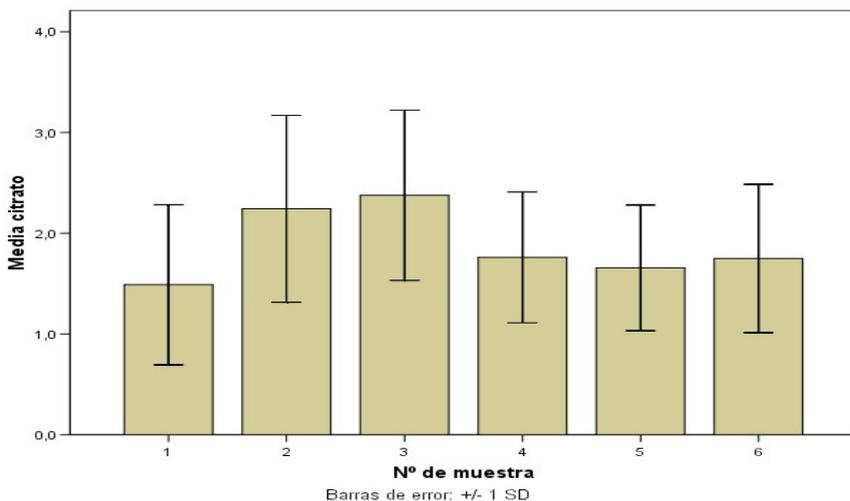
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una elevación de la citratemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos encontrado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la citratemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, el valor observado a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no presentaba diferencias estadísticamente significativas con el valor de la muestra 1, manteniéndose esta característica hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la citratemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas del citrato se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 4.

**Gráfico 4. Evolución de las concentraciones séricas de citrato a lo largo del estudio.**



## 2.5.- Magnesio.

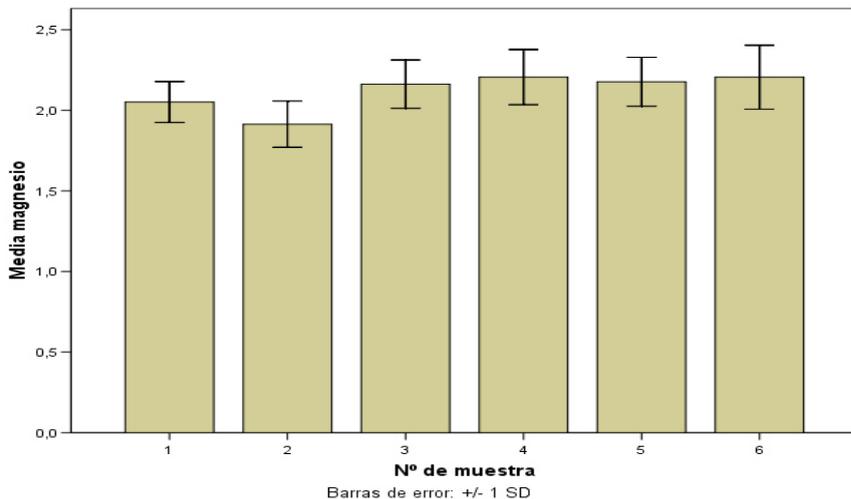
Una vez finalizado el ejercicio físico, el 100 % de los sujetos han mostrado una disminución de la magnesemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la magnesemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la magnesemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de magnesio se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 5.

**Gráfico 5. Evolución de las concentraciones séricas de magnesio a lo largo del estudio.**



## 2.6.- Zinc.

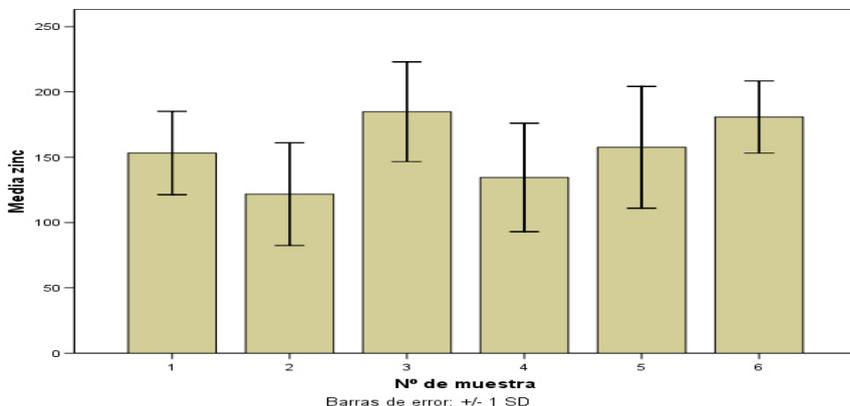
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una disminución de la zinquemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la zinquemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un incremento moderadamente significativo ( $p < 0,01$ ) con respecto al valor de la muestra 1 y altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto al valor de la muestra 2, que había desaparecido a las 24 horas postejercicio (muestra 4), Finalmente, a las 48 horas postejercicio (muestra 6) hemos observado otro aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto al valor preejercicio (muestra 1).

El valor de las muestras 1, 3, 5 y 6 se ha situado por encima del límite superior del rango de normalidad, en tanto que el valor de las muestras 2 y 4 se ha mantenido dentro de los límites del mismo (tabla M2).

La evolución en le tiempo de las concentraciones séricas de zinc se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 6.

**Gráfico 6. Evolución de las concentraciones séricas de cinc a lo largo del estudio.**



### 2.7.- Urea.

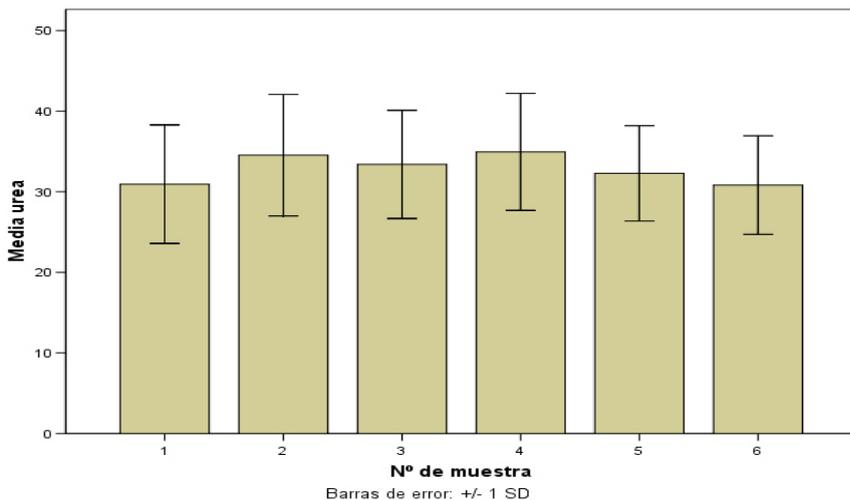
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,05$ ) han mostrado una elevación de la uremia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos encontrado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la uremia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a 36 horas postejercicio (muestra 5) dicho aumento ya no era estadísticamente significativo.

Los valores medios de la uremia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de urea se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 7.

**Gráfico 7. Evolución de las concentraciones séricas de urea a lo largo del estudio.**



## 2.8.- Creatinina.

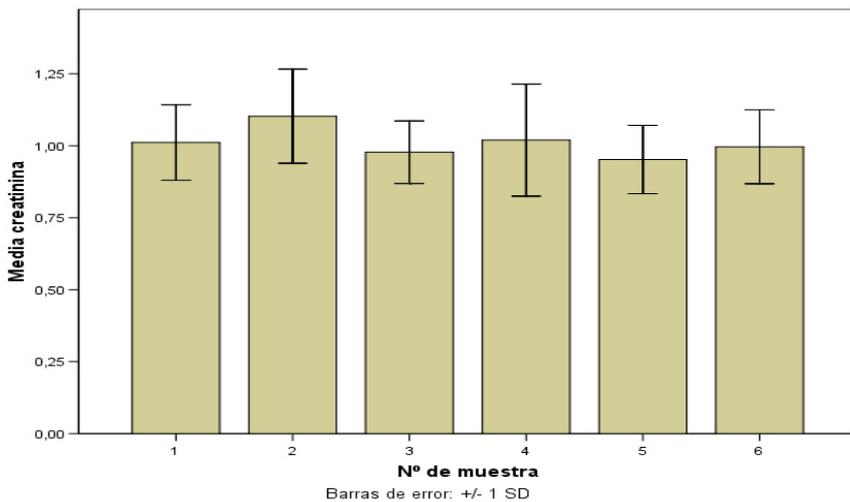
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una elevación de la creatininemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la creatininemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho aumento ya no era estadísticamente significativo.

Los valores medios de la creatininemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de creatinina se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 8.

**Gráfico 8. Evolución de las concentraciones séricas de creatinina a lo largo del estudio.**



## 2.9.- Sodio.

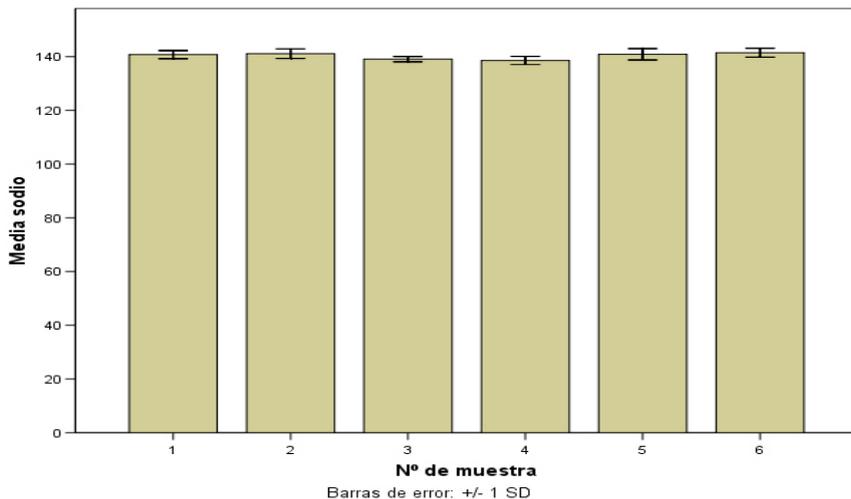
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a disminuir la natremia; aunque dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias significativas entre el valor medio de la natremia postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado que se había producido una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) de la misma con respecto a la existente antes del ejercicio (muestra 1), disminución que se había corregido a las 36 horas postejercicio (muestra 5).

Los valores medios de la natremia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de sodio se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 9.

**Gráfico 9. Evolución de las concentraciones séricas de sodio a lo largo del estudio.**



### 2.10.- Potasio.

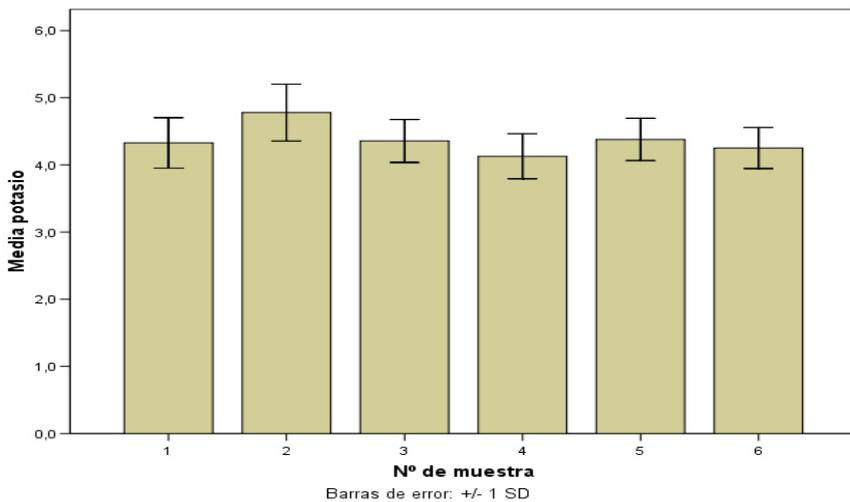
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una elevación de la kaliemia (tabla R3).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la kaliemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho aumento ya no era estadísticamente significativo.

Los valores medios de la kaliemia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de potasio se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 10.

**Gráfico 10. Evolución de las concentraciones séricas de potasio a lo largo del estudio.**



### 2.11.- Cloro.

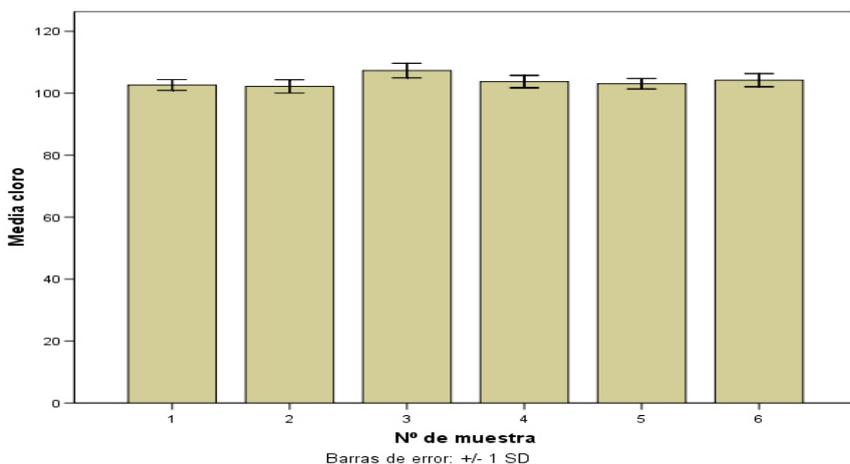
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,05$ ) han mostrado una disminución de la cloremia (tabla R3).

Sin embargo, cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio de la cloremia postejericio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); si bien a las 12 postejericio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) del mismo con respecto al existente antes del ejercicio (muestra 1); aumento que a las 36 horas postejericio (muestra 5) ya había desaparecido.

Los valores medios de la cloremia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones séricas de cloro se muestra en la tabla R4 y en el gráfico 11.

**Gráfico 11. Evolución de las concentraciones séricas de cloro a lo largo del estudio.**



La tabla R5 muestra el periodo de tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio físico hasta la desaparición de las diferencias significativas entre el valor de las concentraciones séricas pre y postejercicio de los parámetros de estudio.

<b>Tabla R5.</b> Tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio físico hasta la desaparición de las diferencias significativas entre las concentraciones séricas pre y postejercicio de los parámetros de estudio.	
<b>Parámetro</b>	<b>Tiempo (horas)</b>
Calcio	DF
Fosfato	12
Ácido úrico	24
Citrato	24
Magnesio	DF
Zinc	36
Urea	36
Creatinina	12
Sodio	NS
Potasio	12
Cloro	NS

NS= Diferencias no significativas. DF= Persistencia de las diferencias significativas durante todo el estudio.

### **3.- MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PARÁMETROS URINARIOS INDUCIDAS POR EL EJERCICIO FÍSICO.**

Tras la realización del ejercicio físico, nuestros resultados muestran que la mayoría de los sujetos han aumentado la oxaluria ( $p < 0,01$ ), la fosfaturia ( $p < 0,005$ ), y la kaliuria ( $p < 0,05$ ), y han disminuido el pH ( $p < 0,005$ ), la calciuria ( $p < 0,005$ ), y la magnesiuria ( $p < 0,05$ ). La tabla de distribución de frecuencias no muestra otros cambios con significación estadística, si bien se observa una tendencia al aumento de la densidad urinaria, cincuria, creatininuria, y cloruria; y una tendencia a la disminución de la uricuria, natriuria y cristaluria. En cuanto a la citraturia, hemos observado que el número de individuos que la han aumentado es coincidente con el número de sujetos que la han disminuido.

Dichos resultados se muestran en la tabla R6.

**Tabla R6.** Distribución de frecuencias de la evolución de las concentraciones urinarias de los parámetros de estudio inmediatamente después del ejercicio.

n: 35	Aumenta	Disminuye	p
pH	2	18	***
Densidad	14	10	NS
Oxalato	25	9	**
Calcio	8	26	***
Fosfato	26	8	***
Ácido úrico	15	19	NS
Citrato	17	17	NS
Magnesio	10	24	*
Zinc	19	15	NS
Creatinina	22	12	NS
Sodio	12	22	NS
Potasio	24	10	*
Cloro	18	16	NS
Cristaluria	0	1	NS

Test Chi-Cuadrado. n = número de casos. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,005. NS= No significativo.

La tabla R7 muestra la magnitud de los cambios y su evolución en función del tiempo.

**Tabla R7.** Evolución de las concentraciones urinarias de los parámetros de estudio en función del tiempo.

Parámetro n = 35	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10
pH	6,47 ± 0,90	5,95 ± 0,80	5,90 ± 0,72	6,63 ± 0,92	6,29 ± 1,02	6,46 ± 0,87	5,41 ± 0,62	6,76 ± 0,70	5,98 ± 0,82	6,38 ± 0,89
Densidad	1011,86 ± 5,16	1012,65 ± 5,87	1019,29 ± 5,58	1013,00 ± 5,84	1015,29 ± 5,81	1012,86 ± 5,85	1020,14 ± 4,29	1012,41 ± 5,61	1017,59 ± 5,45	1014,46 ± 5,67
Oxalato (mg/dl)	1,53 ± 1,32	2,21 ± 1,25	1,47 ± 0,60	1,67 ± 0,95	2,04 ± 1,06	1,41 ± 0,65	1,88 ± 1,18	2,10 ± 1,36	1,79 ± 0,97	1,53 ± 0,75
Calcio (mg/dl)	8,58 ± 7,06	5,69 ± 5,52	14,21 ± 9,15	10,50 ± 6,53	13,02 ± 11,13	10,96 ± 6,58	13,11 ± 6,74	9,70 ± 6,36	14,19 ± 7,01	12,25 ± 9,51
Fosfato (mg/dl)	34,82 ± 23,96	51,72 ± 32,14	90,24 ± 36,48	46,4 ± 32,24	65,63 ± 38,33	44,49 ± 28,00	66,87 ± 33,90	46,39 ± 30,74	67,54 ± 33,80	53,51 ± 25,57
Ac úrico (mg/dl)	32,86 ± 18,91	29,01 ± 14,79	57,19 ± 22,13	43,53 ± 25,95	47,99 ± 18,44	44,24 ± 22,03	46,49 ± 17,39	37,72 ± 19,67	44,83 ± 14,06	46,46 ± 20,29
Citrato (mg/dl)	44,14 ± 42,26	47,08 ± 33,39	94,59 ± 87,40	65,70 ± 45,27	65,86 ± 40,09	71,65 ± 53,33	58,97 ± 28,57	57,80 ± 27,56	67,48 ± 38,02	72,47 ± 49,45
Magnesio (mg/dl)	4,47 ± 3,10	3,23 ± 2,52	12,32 ± 5,52	6,38 ± 3,75	8,80 ± 4,22	7,04 ± 4,08	9,77 ± 3,28	5,56 ± 3,16	10,10 ± 3,98	6,72 ± 4,04
Zinc (mcgr/dl)	21,72 ± 16,64	26,46 ± 26,35	47,86 ± 47,34	24,99 ± 29,94	42,69 ± 42,72	37,42 ± 32,40	59,37 ± 49,82	22,33 ± 17,77	35,10 15,36	26,29 ± 15,98
Creatinina (mg/dl)	74,71 ± 50,36	105,69 ± 60,69	157,09 ± 71,96	96,77 ± 66,27	115,56 ± 48,78	93,62 ± 53,50	133,88 ± 61,40	92,50 ± 55,04	129,16 ± 50,40	105,99 ± 59,76
Sodio (mEq/l)	95,46 ± 59,46	80,44 ± 51,41	108,00 ± 42,59	125,20 ± 67,71	130,54 ± 54,87	132,20 ± 61,27	122,94 ± 49,45	120,38 ± 55,04	124,00 ± 42,53	126,79 ± 45,66
Potasio (mEq/l)	46,25 ± 31,63	58,31 ± 33,30	59,28 ± 25,28	46,81 ± 26,11	54,29 ± 25,63	42,64 ± 23,62	47,70 ± 20,84	53,10 ± 30,71	45,42 ± 20,81	55,71 ± 26,46
Cloro (mEq/l)	104,00 ± 64,53	95,32 ± 55,27	112,77 ± 45,66	120,63 ± 66,18	132,34 ± 56,82	119,29 ± 55,37	131,00 ± 55,95	124,07 ± 56,88	116,31 ± 47,59	125,11 ± 49,65

Los datos se expresan como media aritmética (MD) más / menos desviación estándar (SD). n = tamaño de la muestra.

### 3.1.- pH.

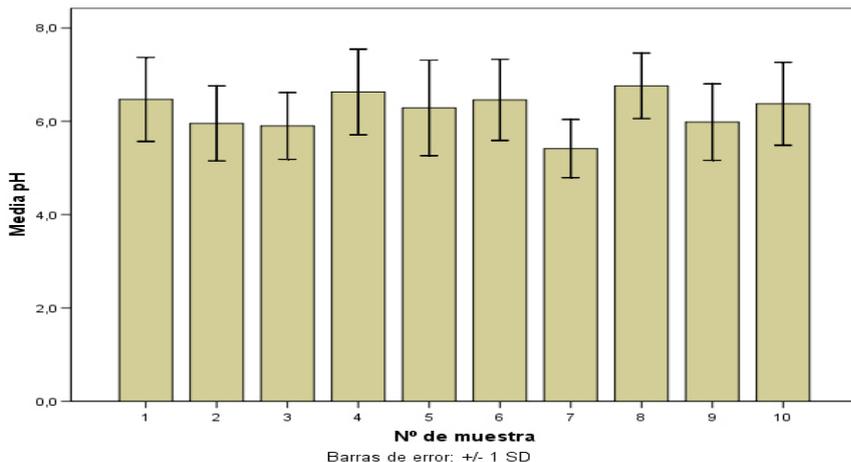
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una disminución del pH urinario (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado una disminución moderadamente significativa ( $p < 0,01$ ) del valor medio del pH postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) dicha disminución ya no era significativa.

Los valores medios del pH urinario se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de los valores medios del pH urinario se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 12.

**Gráfico 12. Evolución de los valores de pH urinario a lo largo del estudio.**



### 3.2.- Densidad.

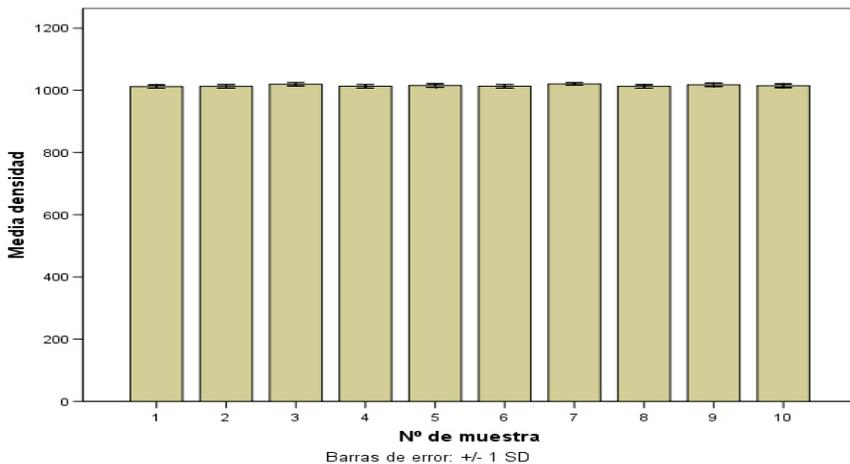
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a aumentar la densidad urinaria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre ninguno de los valores medios postejercicio (muestras 2-10) y el valor existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios de la densidad urinaria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de los valores medios de la densidad urinaria se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 13.

**Gráfico 13. Evolución de los valores de la densidad urinaria a lo largo del estudio.**



### 3.3.- Oxalato.

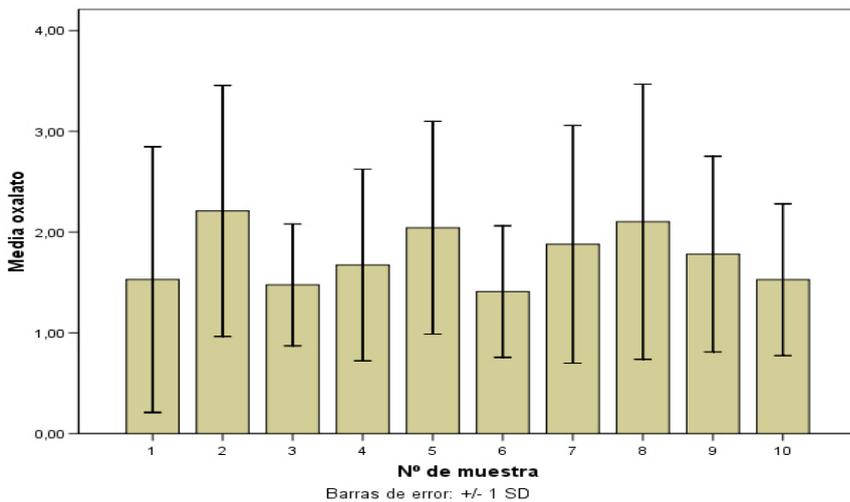
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,01$ ) han mostrado un aumento de la oxaluria (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del valor medio de la oxaluria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho aumento ya no era estadísticamente significativo.

Los valores medios de la oxaluria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias del oxalato se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 14.

**Gráfico 14. Evolución de las concentraciones urinarias de oxalato a lo largo del estudio.**



### 3.4.- Calcio.

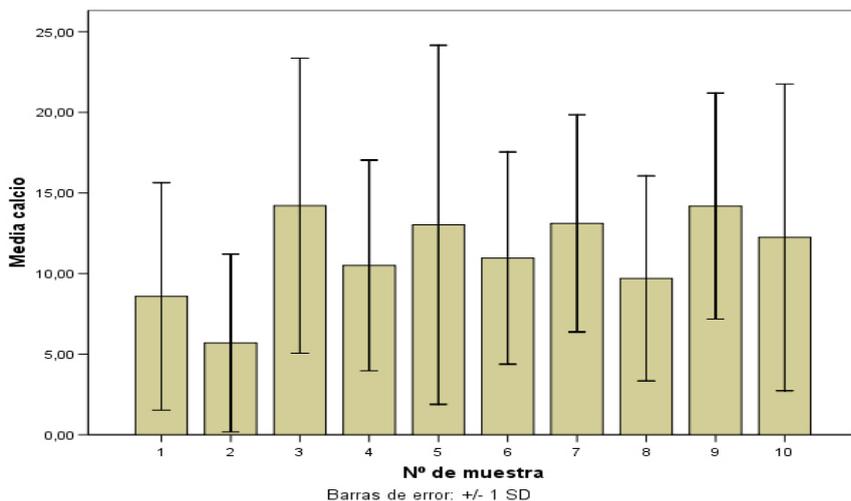
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una disminución de la calciuria (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos encontrado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) del valor medio de la calciuria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas de finalizado el ejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2. Dicho aumento ya no era estadísticamente significativo a las 12 horas de haberse producido (muestra 4).

Los valores medios de la calciuria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias de calcio se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 15.

**Gráfico 15. Evolución de las concentraciones urinarias de calcio a lo largo del estudio.**



### 3.5.- Fosfatos.

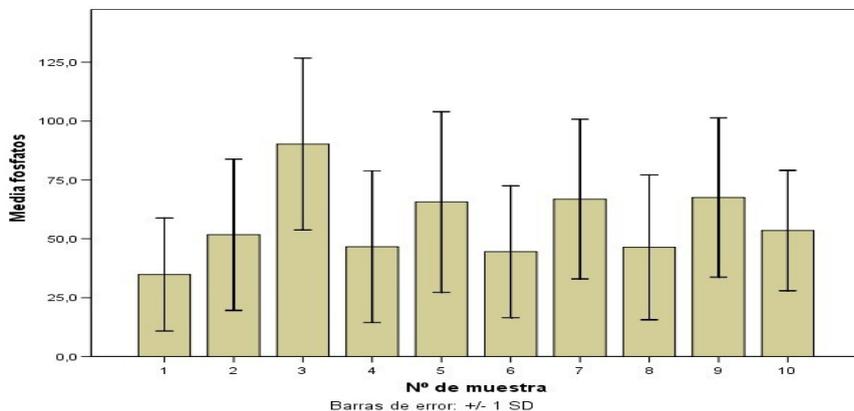
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado un aumento de la fosfaturia (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del valor medio de la fosfaturia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1). El valor de la fosfaturia ha ido aumentando hasta las 12 horas postejercicio (muestra 3), existiendo en este momento diferencias altamente significativas ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; sin embargo, de las 12 a las 24 horas postejercicio (muestra 4) la fosfaturia ha sufrido una disminución de tal magnitud que su valor ya no era significativamente diferente al existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios de la fosfaturia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante la mayor parte del estudio; sin embargo, el valor existente a las 12 horas postejercicio (muestra 3) estaba claramente por encima del límite superior de normalidad.

La evolución de las concentraciones urinarias de fosfato se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 16.

**Gráfico 16. Evolución de las concentraciones urinarias de fosfato a lo largo del estudio.**



### 3.6.- Ácido úrico.

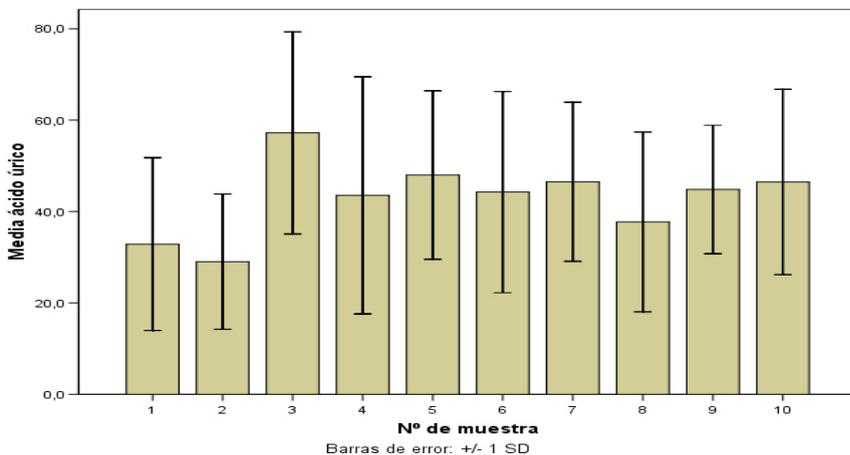
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a disminuir la uricosuria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre el valor medio de la uricosuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), sí bien la tendencia ha sido a disminuir. Sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado que se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la uricosuria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante la mayor parte del estudio; sin embargo, el valor observado a las 12 horas postejercicio (muestra 3) estaba claramente elevado por encima de la normalidad.

La evolución de las concentraciones urinarias de ácido úrico se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 6.

**Gráfico 17. Evolución de las concentraciones urinarias de ácido úrico a lo largo del estudio.**



### 3.7.- Citrato.

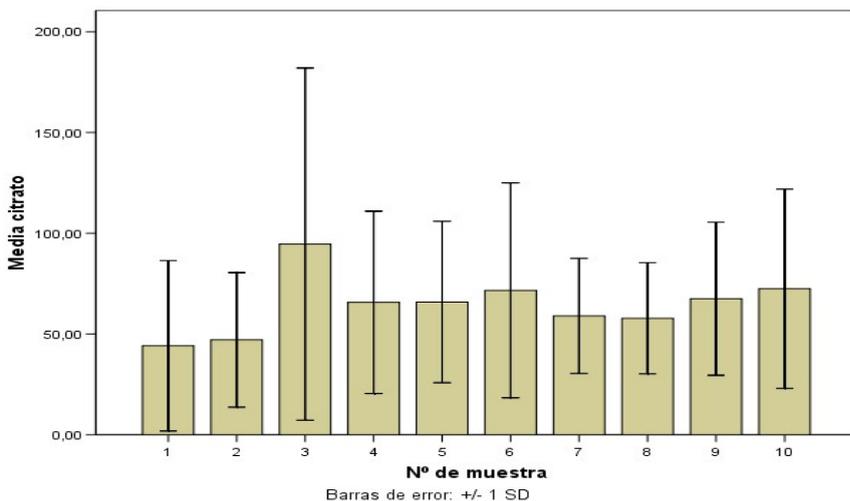
Una vez finalizado el ejercicio físico, nuestros resultados muestran que el número de sujetos que han aumentado la citraturia es igual al de los que la han disminuido (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre los valores medios de la citraturia postejercicio (muestra 2) y preejercicio (muestra 1); si bien hemos observado una tendencia al aumento del mismo. A las 12 horas postejercicio (muestra 3), sin embargo, hemos observado que se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la citraturia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias de citrato se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 18.

**Gráfico 18. Evolución de las concentraciones urinarias de citrato a lo largo del estudio.**



### 3.8.- Magnesio.

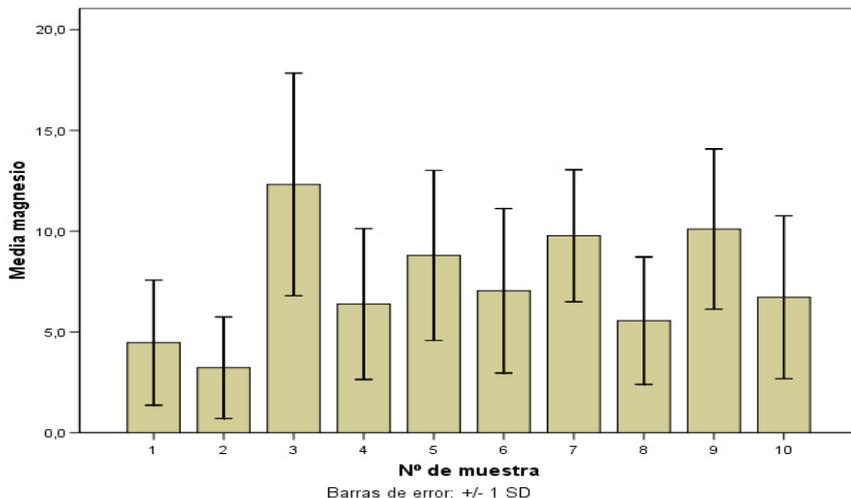
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,05$ ) han mostrado una disminución de la magnesuria (tabla R6).

Sin embargo, cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre el valor medio de la magnesuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien la tendencia observada ha sido a disminuir. No obstante, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado que se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) de dicho valor en relación con los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios urinarios de magnesio se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias de magnesio se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 19.

**Gráfico 19. Evolución de las concentraciones urinarias de magnesio a lo largo del estudio.**



### 3.9.- Zinc.

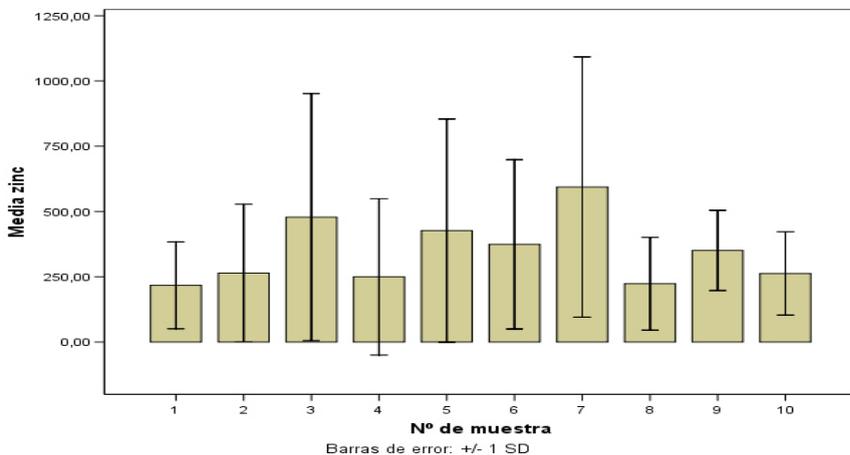
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a aumentar la zincuria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias significativas entre el valor medio de la zincuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien se ha observado una tendencia al aumento del mismo. Sin embargo, hemos observado que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2, y que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) el valor de la zincuria ya no presentaba diferencias significativas con el de la muestra 1.

Los valores medios urinarios del zinc se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias del zinc se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 20.

**Gráfico 20. Evolución de las concentraciones urinarias de zinc a lo largo del estudio.**



### 3.10.- Creatinina.

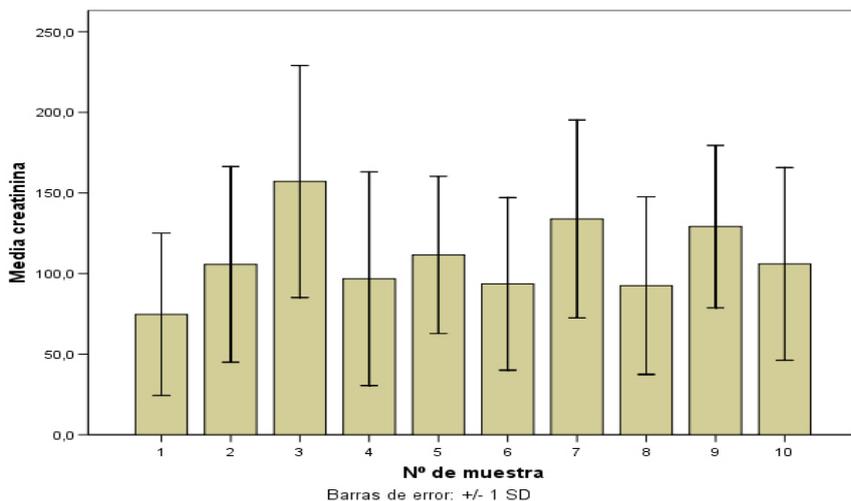
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a aumentar la creatininuria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos encontrado un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del valor medio de la creatininuria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, la creatininuria existente a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no mostraba diferencias estadísticamente significativas con la existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios urinarios de la creatinina se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias de creatinina se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 20.

**Gráfico 21. Evolución de las concentraciones urinarias de creatinina a lo largo del estudio.**



### 3.11.- Sodio.

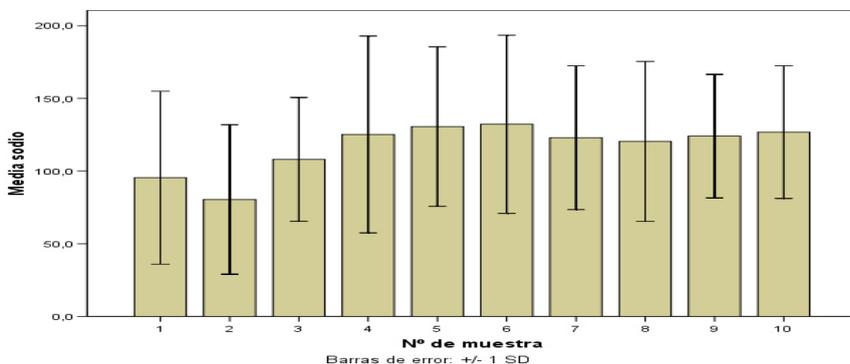
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a disminuir la natriuria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre el valor de la natriuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), sí bien la tendencia observada ha sido a la disminución de sus valores. Sin embargo, a las 24 horas postejercicio (muestra 4) hemos observado un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) de la misma en relación con el valor de la muestra 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores observados de natriuria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) únicamente desde el inicio del estudio hasta las 12 horas postejercicio (muestras 1-3). A partir de este momento y hasta la finalización del estudio se han mantenido por encima del límite superior del rango de normalidad (muestras 4-10).

La evolución de las concentraciones urinarias del sodio se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 21.

**Gráfico 22. Evolución de las concentraciones urinarias de sodio a lo largo del estudio.**



### 3.12.- Potasio.

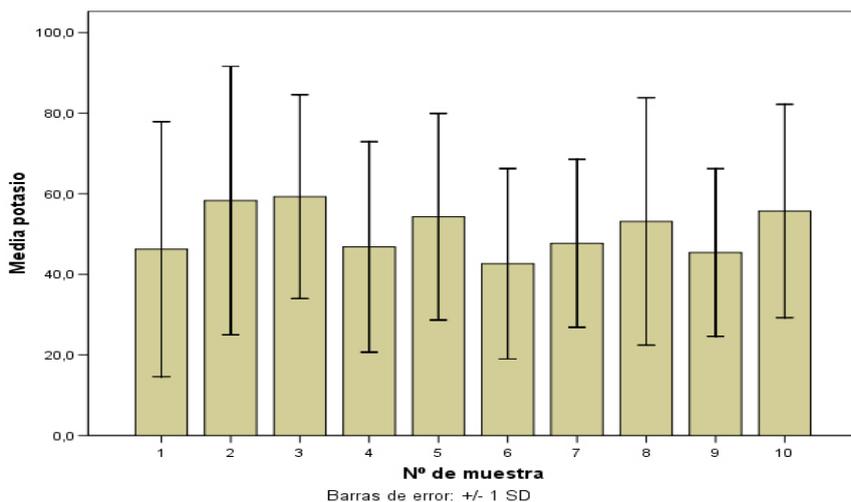
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,05$ ) han mostrado un aumento de la kaliuria (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del valor de la kaliuria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, el valor de la kaliuria existe a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no mostraba diferencias estadísticamente significativas con el existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios urinarios de potasio se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias de potasio se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 22.

**Gráfico 23. Evolución de las concentraciones urinarias de potasio a lo largo del estudio.**



### 3.13.- Cloro.

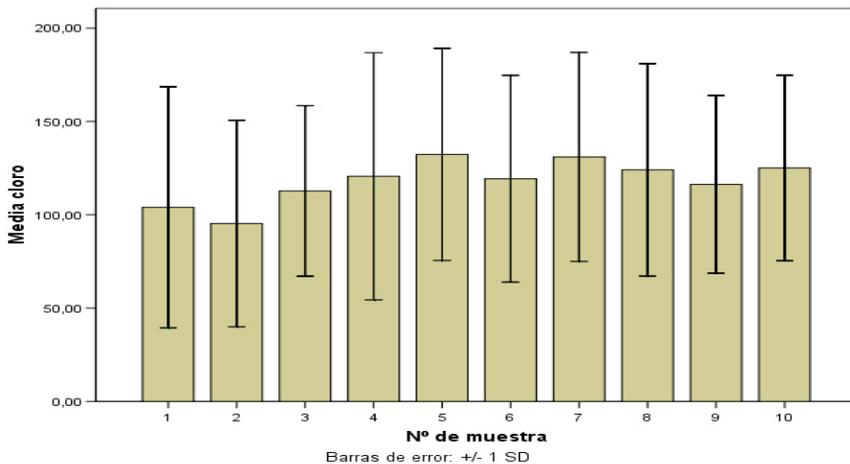
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a disminuir la cloruria, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R6).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos encontrado diferencias significativas entre ningún valor de la cloruria postejeercicio (muestras 2-10) y el existente antes el ejercicio (muestra 1), sí bien la tendencia inmediata ha sido a disminuir.

Los valores medios urinarios de cloro se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

La evolución de las concentraciones urinarias del potasio se muestra en la tabla R7 y en el gráfico 23.

**Gráfico 24. Evolución de las concentraciones urinarias de cloro a lo largo del estudio.**

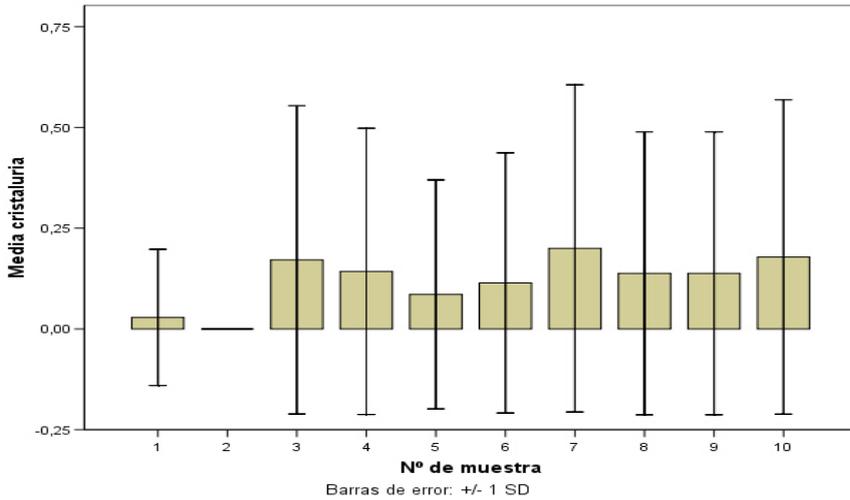


### 3.14.- Cristaluria.

Tras la finalización del estudio no hemos encontrado cristaluria ni cambios significativos de la misma en ninguno de los sujetos de estudio (tabla R6, tabla R7, y gráfico 24).

El rango de normalidad de la cristaluria se encuentra expuesto en la tabla M2.

**Gráfico 25. Evolución de los valores de la cristaluria a lo largo del estudio.**



La tabla R8 muestra el periodo de tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio físico hasta la desaparición de las diferencias significativas entre las concentraciones urinarias pre y postejercicio de los parámetros de estudio.

<b>Parámetro</b>	<b>Tiempo transcurrido (horas)</b>
pH	24
Densidad	NS
Oxalato	12
Calcio	24
Fosfato	24
Ácido úrico	NS
Citrato	NS
Magnesio	NS
Zinc	DF
Creatinina	24
Sodio	NS
Potasio	24
Cloro	NS
Cristaluria	NS

NS= Diferencias no significativas. DF= Persistencia de las diferencias significativas durante todo el estudio.

#### 4.- MODIFICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS ÍNDICES DE RIESGO LITÓGENO (INRILI) INDUCIDAS POR EL EJERCICIO FÍSICO.

Tras la realización del ejercicio físico, nuestros resultados muestran que la mayoría de sujetos han disminuido los cocientes urinarios calcio / citrato ( $p < 0,005$ ), y calcio / creatinina ( $p < 0,005$ ), en tanto que han aumentado los cocientes oxalato / magnesio ( $p < 0,005$ ) y oxalato / citrato ( $p < 0,01$ ). La tabla de distribución de frecuencias no muestra otros cambios con significación estadística, si bien se observa una tendencia hacia el aumento del cociente oxalato / creatinina, y una tendencia hacia la disminución del cociente calcio / magnesio.

Dichos resultados se muestran en la tabla R9.

<b>Tabla R9.</b> Distribuciones de frecuencias de la evolución de los INRILI inmediatamente después de la realización del ejercicio físico.			
n = 35	Aumenta	Disminuye	p
Calcio / Citrato	4	30	***
Calcio / Magnesio	14	20	NS
Oxalato / Citrato	25	9	**
Oxalato / Magnesio	26	8	***
Calcio / Creatinina	2	32	***
Oxalato / Creatinina	20	14	NS

Test Chi-Cuadrado. n = número de casos. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,005$ . NS= valor estadísticamente no significativo.

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis

---

La magnitud de los cambios y la evolución de los mismos a lo largo del tiempo se muestran en la tabla R10.

**Tabla R10.** Evolución del valor de los INRILI en función del tiempo.

n=35	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10
Calcio/ Citrato	0,27 ± 0,25	0,14 ± 0,09	0,20 ± 0,16	0,19 ± 0,09	0,23 ± 0,21	0,20 ± 0,11	0,27 ± 0,19	0,18 ± 0,09	0,25 ± 0,16	0,18 ± 0,09
Calcio/ Magnesio	2,07 ± 0,87	2,47 ± 2,7	1,17 ± 0,63	1,76 ± 0,81	1,43 ± 0,65	1,65 ± 0,65	1,48 ± 0,78	1,87 ± 1,19	1,44 ± 0,62	1,82 ± 0,75
Oxalato/ Citrato	0,06 ± 0,08	0,07 ± 0,07	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,04	0,03 ± 0,03	0,04 ± 0,04	0,05 ± 0,04	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03
Oxalato/ Magnesio	0,53 ± 0,54	2,01 ± 3,6	0,15 ± 0,13	0,36 ± 0,25	0,31 ± 0,25	0,30 ± 0,25	0,23 ± 0,19	0,53 ± 0,42	0,22 ± 0,27	0,34 ± 0,26
Calcio/ Creatinina	0,12 ± 0,06	0,06 ± 0,04	0,10 ± 0,07	0,13 ± 0,06	0,12 ± 0,08	0,13 ± 0,07	0,12 ± 0,08	0,11 ± 0,06	0,11 ± 0,05	0,12 ± 0,06
Oxalato/ Creatinina	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01

Los datos se expresan como media aritmética (MD) más / menos desviación estándar (SD). n = tamaño de la muestra.

#### 4.1.- Calcio / citrato.

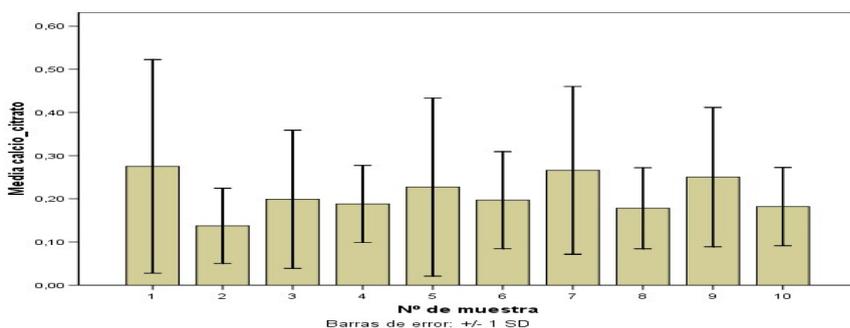
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,005$ ) han mostrado una disminución del índice calcio / citrato (tabla R9).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) del valor del cociente calcio / citrato postejercicio (muestra 2) con respecto al existente antes del ejercicio (muestra 1); y aunque a las 12 horas postejercicio (muestra 3) el valor de dicho cociente ha aumentado de forma altamente significativa ( $p < 0,005$ ) con respecto al valor de la muestra 2, ha persistido de manera estadísticamente significativa por debajo del observado antes del ejercicio (muestra 1) entre 24 y 36 horas postejercicio (muestras 4-5).

El valor del cociente calcio / citrato, que estaba situado por encima del límite superior del rango de normalidad (tabla M3) antes del ejercicio (muestra 1) se ha normalizado una vez finalizado éste (muestra 2). Sin embargo, los valores existentes en el momento de la recogida de las muestras 3 (12 postejercicio), 5 (36 horas postejercicio), 6 (48 horas postejercicio), 7 (60 horas postejercicio), y 9 (84 horas postejercicio) estaban situados otra vez por encima del límite superior de dicho rango.

La evolución del índice calcio / citrato se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 24.

**Gráfico 26. Evolución de los valores del índice calcio / citrato a lo largo del estudio.**



#### 4.2.- Calcio / magnesio.

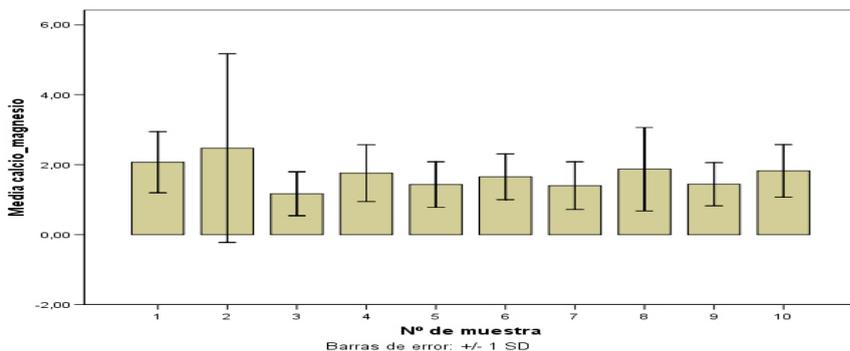
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a disminuir el índice calcio / magnesio, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R9).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias significativas entre el valor del cociente calcio / magnesio postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; disminución que se ha mantenido durante todo el estudio.

El valor medio del cociente calcio / magnesio ha estado situado por encima de límite superior del rango de normalidad (tabla M3) tanto antes como inmediatamente después del ejercicio (muestras 1 y 2); en tanto que el valor medio obtenido a las 12 horas postejercicio (muestra 3) ha estado situado por debajo del límite inferior, y el resto de valores (muestras 4-10) se han situado dentro de la normalidad.

La evolución de los valores del índice calcio / magnesio se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 26.

#### Gráfico 27. Evolución de los valores del índice calcio / magnesio a lo largo del estudio.



#### 4.3.- Oxalato / citrato.

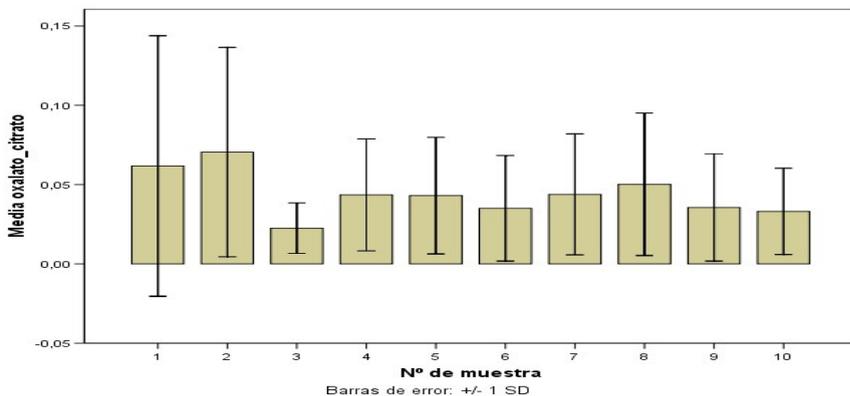
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos ( $p < 0,01$ ), han mostrado un aumento del índice oxalato / citrato (tabla R9).

Sin embargo, cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias significativas entre el valor del índice oxalato / citrato postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1). No obstante, a las 12 postejercicio (muestra 3) hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) de dicho valor con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; disminución que se ha mantenido durante todo el ejercicio, aunque ya no de manera estadísticamente significativa.

Los valores medios del cociente oxalato / citrato se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M3) durante todo el estudio, a excepción del valor de la muestra 2 (postejercicio inmediato) que se ha situado por encima del límite superior; y el de la muestra 3 (12 horas postejercicio), que se ha situado por debajo del límite inferior.

La evolución de los valores del índice oxalato / citrato se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 26.

**Gráfico 28. Evolución de los valores del índice oxalato / citrato a lo largo del estudio.**



#### 4.4.- Oxalato / magnesio.

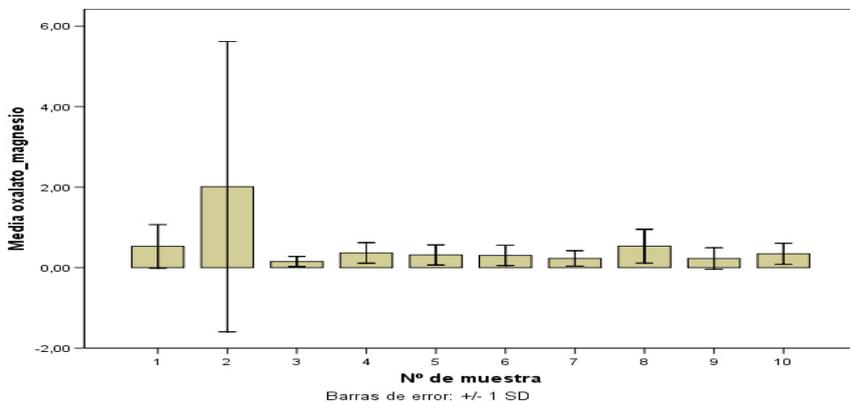
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos han mostrado un aumento ( $p < 0,005$ ) del índice oxalato / magnesio (tabla R9).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) del valor medio del cociente oxalato/magnesio postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dichas diferencias ya no eran estadísticamente significativas.

El valor medio del cociente oxalato / magnesio, que estaba dentro del rango de normalidad (tabla M3) antes de la realización del ejercicio (muestra 1), se ha situado por encima del límite superior de dicho rango nada más finalizar el mismo (muestra 2), y por debajo del límite inferior a las 12 horas postejercicio (muestra 3), normalizándose otra vez a partir de la muestra 4 (24 horas postejercicio).

La evolución de los valores del índice oxalato / magnesio se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 28.

**Gráfico 29. Evolución de los valores del índice oxalato / magnesio a lo largo del estudio.**



#### 4.5.- Calcio / creatinina.

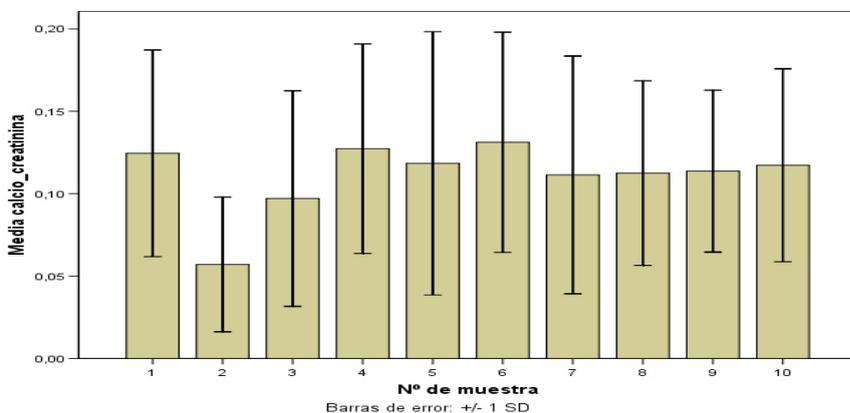
Una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos han mostrado una disminución ( $p < 0,005$ ) del índice calcio / creatinina (tabla R9).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) del valor medio del cociente calcio / creatinina postejercicio (muestra 2) con respecto al existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) dicho valor ya no presentaba diferencias significativas respecto al valor de la muestra 1.

El valor medio del cociente calcio / creatinina, que estaba situado dentro del rango de normalidad (tabla M3) antes de la realización del ejercicio (muestra 1), se ha situado por debajo del límite inferior del mismo una vez finalizado el mismo (muestra 2), y posteriormente (muestra 3) ya se ha mantenido dentro del rango de normalidad hasta la finalización del estudio.

La evolución de los valores del índice calcio / creatinina se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 29.

**Gráfico 30. Evolución de los valores del índice calcio / creatinina a lo largo del estudio.**



#### 4.6.- Oxalato / creatinina.

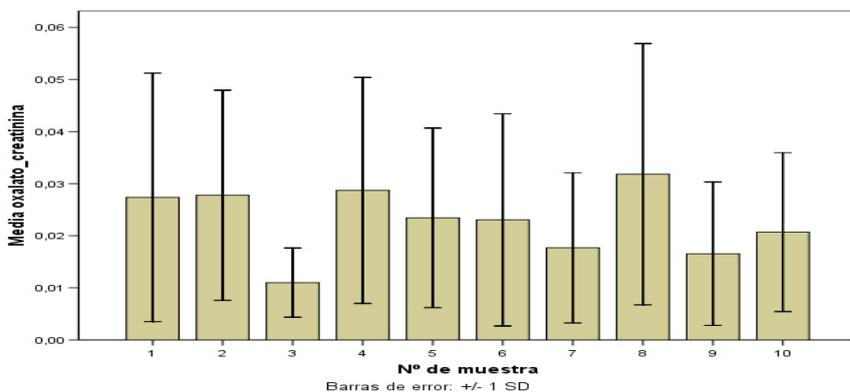
Una vez finalizado el ejercicio físico se ha observado una tendencia en los sujetos a aumentar el índice oxalato / creatinina, si bien dicha tendencia no ha adquirido significación estadística (tabla R9).

Cuantificada la magnitud del cambio producido y analizada su evolución en el tiempo, no hemos observado diferencias significativas entre el valor del cociente oxalato / creatinina postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); si bien a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado una disminución altamente significativa ( $p < 0,005$ ) de dicho valor con respecto a los de las muestras 1 y 2; disminución que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no era estadísticamente significativa.

Los valores del cociente oxalato / creatinina se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M3) durante todo el estudio, a excepción del obtenido en la muestra 3 (12 horas postejercicio) que se ha situado por debajo del límite inferior del mismo.

La evolución de los valores del índice oxalato / creatinina se muestra en la tabla R10 y en el gráfico 30.

**Gráfico 31. Evolución de los valores del índice oxalato / creatinina a lo largo del estudio.**



La tabla R11 muestra el periodo de tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio físico hasta la desaparición de las diferencias significativas entre el valor de los INRILI pre y postejercicio.

**Tabla R11.** Tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio hasta la desaparición de las diferencias significativas entre los INRILI pre y postejercicio.

<b>Parámetro</b>	<b>Tiempo (horas)</b>
Calcio / Citrato	36
Calcio / Magnesio	NS
Oxalato / Citrato	NS
Oxalato / Magnesio	12
Calcio / Creatinina	24
Oxalato / Creatinina	NS

NS= Diferencias no significativas.



## **V.- DISCUSIÓN.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## V.- DISCUSIÓN.

### 1.- ¿ES REALMENTE EL EJERCICIO FÍSICO UN AGENTE LITÓGENO?.

Para que se forme un cálculo urinario el riñón debe formar una orina de características “litógenas”, caracterizada en líneas generales por poseer una osmolalidad y un pH adecuados, y por contener en solución una cantidad de sustancias promotoras de la cristalización en condiciones físicas de saturación, acompañadas de la ausencia absoluta y/o relativa de sustancias inhibidoras de la precipitación y agregación cristalina (Muñoz, 2004); y además, la masa cristalina formada debe permanecer en el aparato urinario un periodo de tiempo suficiente hasta alcanzar un tamaño que impida su expulsión de forma espontánea y asintomática (García, García, Ribas, 1999b).

El ejercicio físico, sobretodo si es de alta intensidad y larga duración, produce importantes modificaciones renales, inducidas, a su vez, por los cambios en la volemia, el volumen y la composición del líquido intersticial y el equilibrio ácido-base (Barbany, 1990; López, Fernández, 1998). Ante estos cambios, y para compensar rápidamente estas alteraciones, el riñón produce una orina generalmente escasa, con una concentración variable de solutos, y con un contenido en hidrogeniones tanto mayor cuanto más elevada haya sido la intensidad del ejercicio realizado. Por todo ello, el ejercicio físico ha sido

considerado clásicamente por la inmensa mayoría de autores como un factor favorecedor del desarrollo de nefrolitiasis (Milvy, Colt, Thornton, 1981; Irving y cols, 1986b; Sakhae y cols, 1987; Rodgers y cols, 1988; Rodgers, Greyling, Noakes 1991; Rodgers y cols, 1992; Sriboonlue y cols, 1996; Bihl, Meyers, 2001).

Así pues, el ejercicio físico podría actuar sobre muchos de los principales factores bioquímicos relacionados con la etiopatogenia de la nefrolitiasis a nivel general, modificando sus concentraciones plasmáticas, y a nivel local, modificando sus tasas de excreción urinaria. En este sentido, para Sakhae y cols (1987), durante la realización de un ejercicio físico se producen una serie de circunstancias fisiológicas que inicialmente podrían explicar este potencial papel del ejercicio como factor favorecedor de la nefrolitiasis:

1.- Cuanto más importante sea la sudoración menor será el volumen de orina. Esto puede originar un aumento de la concentración urinaria de solutos litógenos hasta sobresaturar y, por tanto, convertir en metaestable la orina formada (Pak y cols, 1980). Este hecho constituye un factor especialmente importante, sobretudo si el ejercicio físico es de alta intensidad y/o larga duración, y se realiza en ambientes calurosos y con alta humedad ambiental; ya que su práctica en estas condiciones suele asociar un mayor grado de deshidratación, y en consecuencia, la disminución del volumen de excreción de una orina cada vez más concentrada (Embon, Rose, Rosebaum, 1999).

2.- La realización de un ejercicio físico de elevada intensidad produce una acidosis metabólica que puede causar hipocitraturia. Como el citrato es un inhibidor de la cristalización de las sales de calcio, la hipocitraturia podría favorecer la nucleación y agregación de las sales cálcicas (Meyer, Smith, 1975b).

3.- La instauración de una acidosis metabólica podría producir un aumento de la excreción de calcio como consecuencia de la disminución de su reabsorción, lo cual provocaría un aumento de la calciuria (Pinto, 1993d). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en este punto, ya que para

Guyton y Hall (2000), la acidosis metabólica estimularía la reabsorción de calcio, disminuyendo así su excreción urinaria.

4.- También la práctica de un ejercicio físico de las características anteriormente reseñadas puede producir lesiones musculares subclínicas, que serán tanto mayores cuanto mayor sea la intensidad y la duración del ejercicio llevado a cabo. Como consecuencia de ello, se producirá un aumento de la liberación de purinas y, por tanto, un incremento en la excreción de uratos. Según Pinto (1993a), esta hiperuricosuria resultante podría actuar como un catalizador para la nucleación heterogénea de sales de oxalato cálcico.

5.- Finalmente, la disminución del pH urinario como consecuencia de la acidosis metabólica podría inducir, a su vez, un aumento de la concentración urinaria de ácido úrico no disociado, lo cual podría promover su propia cristalización.

Así pues, para Sakhae y cols (1987), el efecto nefrolitógeno del ejercicio físico sería consecuencia fundamentalmente de los aumentos de la osmolalidad y de la acidez de la orina formada durante el ejercicio físico, los cuales serían consecuencia, a su vez, del aumento de las necesidades termorreguladores (sudoración y redistribución circulatoria) y de las alteraciones del equilibrio ácido-base producidas por el propio ejercicio.

Sin embargo, si el aumento de la osmolalidad y de la acidez urinaria se acompañaran de una disminución de la concentración urinaria de factores promotores de la litogénesis, y/o de un aumento de la concentración de factores inhibidores, el efecto litógeno derivado del aumento de la osmolalidad y de la acidez urinaria podría quedar total o parcialmente contrarrestado por estas modificaciones en la composición de la orina.

En este sentido, y como consecuencia de las modificaciones observadas en la composición de la orina formada durante la realización de un ejercicio, primero Giebel (1987), y después Esteve (2001), concluyeron que el ejercicio físico de resistencia puede actuar como un eficaz agente en la prevención de la formación de cálculos urinarios. Sin embargo, hasta la fecha no

disponíamos de información sobre la composición de la orina formada en las horas e incluso días siguientes a la realización del ejercicio, por lo que en la práctica desconocíamos el verdadero efecto final del ejercicio físico sobre la nefrolitogénesis.

## **2.- LA NEFROLITIASIS Y EL EJERCICIO FÍSICO EN LA LITERATURA CIENTÍFICA.**

El presente trabajo constituye la continuación de una parte del realizado en su día por Esteve (2001) con motivo de su tesis doctoral. En dicho trabajo, el autor estudió la influencia del ejercicio físico de larga duración y, supuestamente, de alta intensidad, sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis en dos grupos de deportistas: un grupo sin antecedentes de nefrolitiasis, al que denominó grupo control, y otro grupo con antecedentes de nefrolitiasis, al que dividió, a su vez, en tres subgrupos, según el tipo de nefrolitiasis sufrida. Sus resultados fueron muy alentadores en el sentido de que aparentemente durante la realización de un ejercicio físico de estas características el riesgo litógeno no sólo no aumenta sino que puede que incluso disminuya. Sin embargo, concluyó su trabajo diciendo: *“Antes de poder aconsejar la práctica regular de ejercicio físico como forma efectiva de disminuir el riesgo litógeno, es necesario conocer el comportamiento de los parámetros analizados en nuestro estudio horas e incluso días después de finalizado el mismo. El conocimiento de dicho comportamiento nos ayudará a tomar la decisión más adecuada en relación a las características del ejercicio físico a realizar por nuestros pacientes, y a conocer la composición del tipo de bebida más idónea para su rehidratación, tanto durante como después de la realización del ejercicio físico”*. Nuestro trabajo se ha planteado, pues, con el principal objetivo de estudiar la influencia del ejercicio físico de larga duración y, esta vez sí, de alta intensidad, sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la

nefrolitiasis, durante y en las 96 horas siguientes a la finalización del ejercicio, pero “sólo” en un grupo de estudio sin antecedentes de nefrolitiasis.

Al igual que le ocurrió en su día a Esteve (2001), también nosotros hemos podido comprobar la escasez de trabajos publicados en relación con este tema, por lo que la posibilidad de discutir nuestros resultados con los de otros autores también será limitada, si bien disponemos de la ventaja de poder discutirlos con los del propio Esteve (2001). En cualquier caso, la discusión de nuestros resultados también tendrá que basarse mayormente en los mecanismos fisiológicos de adaptación renal al esfuerzo y de vuelta a la normalidad durante el postesfuerzo.

No obstante lo dicho, existen algunos autores que también han investigado la relación entre el ejercicio físico y la nefrolitiasis. Así, el primer trabajo encontrado en la literatura científica que relaciona específicamente el ejercicio físico con la nefrolitiasis fue el realizado por Milvy, Colt y Thornton (1981). Estos autores realizaron una encuesta a los participantes del maratón de Nueva York de 1977, en la que uno de los 174 ítems era: ¿Padece usted cálculos renales?. La respuesta afirmativa a este ítem mostró una incidencia de nefrolitiasis entre los corredores de maratón 4,5 veces superior a la de la población general. Para estos autores, el aumento de prevalencia de nefrolitiasis en los corredores de maratón parece afectar a varios mecanismos, algunos de los cuales dificultan, mientras que otros favorecen la formación de cálculos. Entre los primeros estaría el efecto de los músculos en la prevención de la reabsorción ósea y, por tanto, en la eliminación del calcio por la orina, así como el efecto mecánico que el movimiento induciría sobre la eliminación de los pequeños cálculos tan pronto se hubieran formado. Entre los segundos, la deshidratación sería el factor más importante. Estos autores concluyen diciendo que la nefrolitiasis podría tener un pequeño, pero real, riesgo asociado al ejercicio físico. Este riesgo enfatiza la necesidad de mantener una alta ingesta de líquidos durante el ejercicio físico intenso y de larga duración.

Shakhae y cols (1987), por su parte, realizaron un estudio en el que investigaron los efectos de una hora de ejercicio moderado (75 % del  $VO_{2max}$ ) sin reposición hidroelectrolítica sobre la bioquímica urinaria y la cristalización de sustancias litógenas en seis sujetos normales, y los compararon con el reposo. Los resultados de su estudio mostraron una reducción significativa del volumen y del pH urinario en orina de 6 horas, además de una disminución durante este tiempo de la excreción renal de sodio, calcio, fosfato, citrato y ácido úrico, probablemente debido a la disminución del volumen extracelular y al aumento de la reabsorción tubular de los mismos; sin embargo, la excreción urinaria de oxalato cálcico, potasio, amonio, sulfatos, y magnesio no cambiaron significativamente, ni tampoco el aclaramiento de creatinina. Las concentraciones urinarias de calcio, fósforo, oxalato, ácido úrico y citrato, por el contrario, fueron significativamente mayores, debido fundamentalmente a la disminución del volumen urinario. Las concentraciones de sulfato y magnesio no se modificaron significativamente. Respecto al efecto del ejercicio sobre la cristalización, la saturación urinaria de oxalato cálcico, urato monosódico y ácido úrico no disociado aumentaron significativamente como consecuencia de la disminución del volumen urinario, y en el último caso, además, de la disminución del pH. La saturación de fosfato cálcico (brushita) no cambió significativamente, debido a que el aumento de la concentración urinaria de calcio fue compensado por la menor disociación del fosfato debido al menor pH urinario. Asimismo, la propensión para la precipitación espontánea del oxalato cálcico fue mayor después del ejercicio, ya que se requirió menos oxalato soluble para producir su nucleación espontánea; sin embargo, el producto de formación ( $K_{pf}$ ) del mismo aumentó, lo cual es indicativo de la necesidad de un mayor grado de sobresaturación de la orina para que se produzca la nucleación espontánea de oxalato cálcico. Este aumento de actividad inhibidora fue debido probablemente al aumento de la concentración urinaria de citrato. Para estos autores, estos cambios, podrían atenuar los efectos litógenos de la acidosis metabólica y la disminución de la diuresis, puesto que disminuirían la saturación

urinaria de fosfato cálcico, oxalato cálcico, urato sódico y ácido úrico. Sin embargo, los autores concluyen que el ejercicio físico moderado sin reposición hidroelectrolítica puede inducir la precipitación de las sales de oxalato cálcico y ácido úrico, aumentando así el riesgo de nefrolitiasis, en gran parte debido a la disminución del volumen urinario y del pH.

Giebel (1987), es el único autor que llega a la conclusión de que el ejercicio físico de resistencia tiene efectos positivos sobre la prevención y tratamiento de la nefrolitiasis. Este autor realizó un estudio sobre 20 sujetos (10 entrenados y 10 sedentarios), a los que determinó las concentraciones de ácido úrico en plasma; y el volumen, osmolalidad, osmolaridad, pH, cristaluria, y concentraciones de sodio, potasio, y magnesio en orina, antes, durante y después de correr 30 Km en treadmill. Los resultados de su estudio mostraron un aumento de inhibidores de la litogénesis, una disminución de la agregación y cristalización, y un aumento de la solubilidad de oxalatos, fosfatos y ácido úrico, confirmando así los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la formación de cálculos urinarios. Para este autor, el efecto del ejercicio físico de resistencia en relación con la profilaxis y tratamiento de los cálculos sería el siguiente: 1) el ejercicio físico aumenta la concentración urinaria de inhibidores de la litogénesis; 2) disminuye la cristalización e impide la agregación; 3) aumenta la solubilidad del ácido úrico, oxalato y fosfato; 4) aumenta la concentración plasmática de ácido úrico; y 5) dificulta la formación de cálculos de estruvita.

Sriboonlue y cols (1996), por su parte, realizaron un estudio en varones voluntarios a los que dividieron en tres grupos. Los grupos 1 y 2 eran los controles formados por sujetos sanos, con la única diferencia de que los del grupo 1 vivían en un área urbana y los del grupo 2 lo hacían en un área rural. El grupo 3 estaba formado por sujetos residentes en un área rural, con antecedentes de nefrolitiasis. Todos los sujetos del estudio realizaron un ejercicio en cicloergómetro de 1 hora de duración. Los autores recogieron la orina de 6 horas de los sujetos el día antes y el día del ejercicio, en la que determinaron: volumen, pH, sodio, potasio, calcio, fosfatos, oxalato, incremento permisible de oxalato,

citrato, creatinina, y ácido úrico. Sus resultados mostraron la ausencia de diferencias en la mayoría de excreciones totales entre los tres grupos, tanto antes del ejercicio como el día del ejercicio, a excepción de la calciuria en reposo del grupo 3, que fue menor que la del grupo 2; y de la excreción de potasio del grupo 2, que fue menor que la del grupo 1. El día del ejercicio las únicas diferencias significativas que encontraron fueron la excreción total de potasio del grupo 3, que fue menor que la del grupo 1, y la excreción de fosfatos del grupo 3, que fue menor que la del grupo 2. Comparando las excreciones totales del día de reposo con las del ejercicio, disminuyó la creatininuria en el grupo 1 y 3, la calciuria en el grupo 2, y los fosfatos en el grupo 3. El único aumento detectado fue la excreción de calcio en el grupo 3. Sin embargo, cuando midieron las concentraciones, observaron un aumento en la mayoría de ellas, debido fundamentalmente a la disminución del volumen urinario. Además, observaron una disminución significativa del pH y de la permisibilidad urinaria al calcio. Para los autores, los resultados de su estudio sugieren que el ejercicio físico aumenta el riesgo de nefrolitiasis, independientemente del grupo al que se pertenezca, debido fundamentalmente a tres causas: 1) disminución del volumen urinario; 2) disminución de la permisibilidad urinaria al oxalato, lo cual indica un aumento de su propensión a la cristalización; y 3) la disminución del pH urinario, el cual aumenta directamente los niveles de saturación de ácido úrico.

Finalmente, en 2001 Esteve defendió su tesis doctoral, con los resultados ya comentados.

En relación con este tema no hemos encontrado otros trabajos que hayan investigado las modificaciones sufridas por los diferentes parámetros metabólicos litógenos, en relación con la práctica del ejercicio físico.

Sin embargo, los trabajos de Irving y cols (1986b); Rodgers y cols (1988); Rodgers, Greyling y Noakes (1991); Rodgers y cols (1994), y también la tesis doctoral de Esteve (2001), han investigado de forma específica la formación y características de la cristaluria en relación con el ejercicio físico. Estos trabajos

serán comentados en su momento, al discutir las modificaciones que el ejercicio físico realizado por los sujetos de nuestro estudio ha inducido sobre la cristaluria.

### **3.- DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA.**

#### **3.1.- TIPO Y RECOGIDA DE LAS MUESTRAS DE ORINA.**

El Comité de la lithiase de L'AFU (1996), y Conte y cols (1999), preconizan que para determinar el estado actual de un paciente litiásico y a la vez poder actuar sobre el futuro comportamiento de su patología se debe realizar un estudio biológico que comprenda la evaluación clínica, microbiológica (orina), y bioquímica (suero y orina) de los factores metabólicos de riesgo litógeno, sin olvidar las técnicas de imagen y el análisis morfo-constitucional de los cálculos.

Como norma general, el estudio de las alteraciones urinarias de los pacientes con nefrolitiasis se realiza sobre muestras alícuotas de orina de 24 horas (Lancina, 1999; Arrabal, Castillo, Guerrero, 1999). Sin embargo, los escasos estudios realizados en relación con el tema que nos ocupa han utilizado muestras de orina de 6 horas (Shakhaee y cols, 1987, Sriboonlue y cols, 1996) o muestras de orina fraccionada (Esteve, 2001).

Al igual que Esteve (2001), también nosotros hemos utilizado muestras de orina fraccionada, recogidas inmediatamente antes y después de la realización del ejercicio, y alrededor de las 8 horas de la mañana y de las 20 horas de la tarde, durante los cuatro días siguientes a la realización del ejercicio.

Coincidimos con Esteve (2001), en el sentido de que entendemos que el análisis de muestras alícuotas de orina de 6 ó 24 horas no es el método más adecuado, debido fundamentalmente a que la determinación de la concentración de un soluto cualquiera en este tipo de muestras implica la determinación de la concentración "media" durante el tiempo de recogida de la orina, obviando los ritmos circadianos y las posibles variaciones puntuales como consecuencia de ingestas, ejercicio físico, etc.

En este sentido, para Coe y Favus (1989), las determinaciones en muestras de orina de 24 horas son promedios que posiblemente infravaloran el riesgo de precipitación en un momento dado, ya que las deshidrataciones temporales y los brotes postpandriales de hiperexcreción pueden producir valores considerablemente mayores que los promedio.

Para Muñoz y cols (2004), por su parte, los requisitos necesarios para la formación de un cálculo renal pueden darse únicamente de forma temporal, incluso dentro de las 24 horas de un mismo día, por lo que el análisis de la orina de 24 horas puede no caracterizar de forma precisa las propiedades de cristalización de una determinada orina.

En la práctica, las determinaciones en orina de 24 horas lo que hacen es proporcionar información sobre el volumen urinario diario y sobre la existencia o no de aumentos en la excreción urinaria total de los solutos, lo que puede ser de extraordinaria importancia para el diagnóstico y valoración de ciertas metabolopatías, como pueden ser el hiperparatiroidismo o la hiperoxaluria primaria; pero que, sin embargo, difícilmente van a proporcionar información sobre el efecto inmediato del ejercicio físico sobre la excreción urinaria de los principales parámetros bioquímicos litógenos.

Lo verdaderamente determinante en la patogenia de la nefrolitiasis es el estado de sobresaturación de la orina, la cual es variable a lo largo del día y está influida por gran cantidad de factores (Mills, 1971; García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b), y no la cantidad total de soluto excretado, ya que si bien es cierto que para un volumen de orina determinado un aumento de la excreción total de solutos implicará, a su vez, un aumento de la concentración media de los mismos, no es menos cierto que dicha concentración no variará e incluso puede disminuir si esa excreción aumentada del solutos se hace, a su vez, en un volumen de orina también aumentado. Así pues, y tal y como ya hicieron en su momento Boess y Parent (1999), hay que diferenciar riesgo litógeno, el cual vendría dado por la concentración urinaria de un

determinado soluto (mmol / l), de riesgo metabólico, el cual vendría dado por la excreción total urinaria de dicho soluto (mmol / orina de 24 horas).

Por otra parte, existen autores, como Lahme, Strohmaier, y Hoelz, (1996); y Bek-Jensen y Tiselius (1998), que defienden que una sola muestra de orina es útil para valorar la situación de riesgo litógeno, lo cual refuerza nuestra convicción de que para la realización de nuestro trabajo, como en el trabajo de Esteve (2001), era más conveniente la recogida de muestras de orina fraccionada.

Finalmente, la realización de las determinaciones urinarias en este tipo de muestras permite comparar nuestros resultados con los obtenidos en su día por Esteve (2001).

### 3.2.- CONTROL DE LA INGESTA ANTES, DURANTE, Y DESPUÉS DEL EJERCICIO.

Tal y como se ha comentado, la dieta constituye un factor importante en la etiopatogenia de la nefrolitiasis. Por ello, su estudio resulta una práctica habitual en la evaluación clínica de este tipo de pacientes. El análisis de la dieta puede contribuir de manera fundamental al diagnóstico etiológico de la enfermedad y, simultáneamente, contribuir a la prevención de la misma.

Con el fin de evitar que cualquier alteración detectada en las correspondientes determinaciones séricas o urinarias pudiera ser atribuible a la dieta llevada por los sujetos de estudio, hemos procedido al control de la ingesta a partir de la elaboración de dietas personalizadas basadas en el sistema de intercambios, que han sido seguidas por los sujetos desde 4 días antes hasta 4 días después de la realización del ejercicio. Tal y como ya se ha comentado en el apartado correspondiente, dichas dietas se han elaborado de manera informatizada (Nutrición y Salud, BITASDE), tras el cálculo del gasto energético diario de cada sujeto a partir de los datos personales (edad, sexo), antropométricos (talla, peso), horas diarias de sueño, volumen y tipo de actividad laboral, y volumen y tipo de entrenamiento realizado.

Este aspecto no fue tenido en cuenta por Esteve (2001), quien adujo que en su trabajo no importaban tanto las causas de unas determinadas concentraciones séricas o urinarias previas al ejercicio como las modificaciones agudas que el ejercicio físico pudiera inducir sobre ellas. Podemos coincidir con Esteve (2001) en este punto; sin embargo, su razonamiento no es válido para nuestro trabajo, ya que nuestro periodo de estudio no se limita únicamente al de la realización del ejercicio sino que va mucho más allá (96 horas), y qué duda cabe que en este tiempo el tipo y cantidad de nutrientes ingeridos podrían influir de manera determinante sobre las concentraciones séricas y urinarias de los parámetros estudiados, lo cual constituiría un importante sesgo para nuestros resultados.

En el apartado de la rehidratación, hemos mantenido el principio de que en términos de mantenimiento de la homeostasis la rehidratación tiene absoluta prioridad sobre cualquier otra medida (McConell y cols, 1997). Es por esto que durante la realización del ejercicio los sujetos han tenido libre acceso a la ingesta de agua.

Como en el trabajo de Esteve (2001), los sujetos han bebido únicamente agua comercializada del tipo “mineral de baja mineralización”, cuya composición se encuentra detallada en la tabla M1, ya que la ingesta de cualquier otro tipo de solución hidro-glúcido-electrolítica de las encontradas habitualmente en el mercado hubiera podido alterar las concentraciones séricas y urinarias postejercicio de alguno de los parámetros estudiados. En este sentido, Francis y McGregor (1978), observaron que los sujetos que durante el ejercicio físico ingirieron una solución hidroelectrolítica rica en potasio mostraron un menor aumento en la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona que los que bebieron sólo “agua”. Así mismo, las modificaciones plasmáticas de sodio y potasio también fueron diferentes, en el sentido de que para estos autores dicho aporte venía a reemplazar las pérdidas de electrolitos producidas a través del sudor.

Por otra parte, los sujetos de nuestro estudio son deportistas entrenados y “educados” en la necesidad y las ventajas de una buena rehidratación frente a cualquier grado de deshidratación, estando aleccionados para beber periódicamente entre 150-200 cc de líquido cada 15-20 minutos, y sabiendo que hay que beber para no tener sed y no para aplacar la sed. Con estos antecedentes, la ingesta media de agua durante los 90 minutos que ha durado el ejercicio ha sido de 1,2 litros, a pesar de lo cual la pérdida media de peso debida a la deshidratación ha sido del 1,6 %, casi un punto menor que la producida en el trabajo de Esteve (2001), donde la pérdida media de peso “mínima” fue del 2,5 % para el grupo control, y del 2,7 % para el grupo con antecedentes de nefrolitiasis, debido a que el pesaje postejercicio se realizó inmediatamente después de finalizado el mismo, estando los sujetos y su ropa aún empapados por el sudor. En nuestro trabajo, sin embargo, el pesaje postejercicio se ha realizado en las mismas condiciones que en el preejercicio; es decir, no habiendo ingerido ningún líquido ni alimento sólido después de finalizado el ejercicio, y estando los sujetos y la ropa secos, por lo que la pérdida media de peso determinada es “real”.

Podría pensarse que una pérdida media de peso del 1,6 % no parece un estímulo demasiado intenso para inducir grandes modificaciones en la composición de la orina, y que una restricción en la ingesta de agua durante el ejercicio hubiera inducido mayores cambios en la fisiología renal y, por ende, en la orina formada; sin embargo, no debemos olvidar que pérdidas de peso entre el 1-2 % están ya asociadas a la aparición del umbral de la sed, de la insuficiencia de la termorregulación, del aumento de la temperatura rectal, y a una disminución del rendimiento físico de hasta el 20 % (Lamb, 2002). El estudio de la influencia del ejercicio físico sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis, realizado en condiciones de altos grados de deshidratación queda pendiente para posteriores trabajos. En cualquier caso, siempre podremos comparar nuestros resultados con los obtenidos por Esteve (2001), donde el grado de deshidratación “mínimo”, como ya se ha descrito

anteriormente, fue del 2,5 % en el grupo control, y del 2,7 % en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis.

### 3.3.- TIPO DE EJERCICIO REALIZADO.

Todos los sujetos de nuestro estudio han trabajado a la misma intensidad biológica, determinada por la intensidad de trabajo correspondiente al  $VT_2$  de cada sujeto.

Por definición, el  $VT_2$  (Skinner, McLellan, 1980), marca el límite de la capacidad del organismo para neutralizar y eliminar de forma satisfactoria la gran cantidad de cargas ácidas producidas como consecuencia del importante componente glucolítico existente, lo cual se traduce en el inicio de la instauración de una acidosis metabólica. Por tanto, un ejercicio realizado a intensidad de  $VT_2$  puede ser conceptualizado como “intenso” (Whipp, 1987).

En nuestro trabajo, todos los sujetos han realizado el ejercicio físico a una intensidad de trabajo correspondiente a su  $VT_2$ . Por tanto, todos han trabajado a la misma intensidad de “esfuerzo biológico”. Este hecho también diferencia nuestro trabajo del realizado por Esteve (2001), en el cual los sujetos realizaron un ejercicio de entre 90 y 120 minutos de duración, a una intensidad determinada por las “sensaciones” percibidas por cada sujeto. Los ejercicios de estas características suelen realizarse habitualmente a una intensidad de esfuerzo biológico muy cercana al  $VT_2$ ; sin embargo, una misma percepción subjetiva del esfuerzo realizado no siempre se corresponde con el mismo momento metabólico y, por tanto, con la misma intensidad de esfuerzo biológico, tal y como ha sido demostrado recientemente por Hernando (2006) en su tesis doctoral.

Finalmente, otro punto que diferencia la metodología de nuestro trabajo de la seguida por Esteve (2001), es que la totalidad de los sujetos de nuestro estudio han realizado al mismo tiempo (el mismo día, a media tarde) el mismo tipo de ejercicio (ciclismo), con lo cual no sólo se han uniformado las condiciones climáticas ambientales sino también la posición del organismo

durante el esfuerzo y, por tanto, la hemodinámica renal. En el trabajo de Esteve (2001), por el contrario, unos sujetos realizaron carrera (bipedestación) mientras que otros realizaron ciclismo (sedestación), y además lo hicieron en días y horas diferentes (posibles condiciones climáticas diferentes), por lo que los rasgos de uniformidad citados anteriormente no se dieron en este caso.

#### **4.- DISCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES SÉRICAS.**

##### **4.1.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL SODIO.**

Tras el ejercicio, no hemos observado diferencias significativas entre el valor medio de la natremia postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado una disminución altamente significativa de la misma con respecto a la existente antes del ejercicio (muestra 1), disminución que a las 36 horas postejercicio (muestra 5) ya se había corregido.

En la literatura médica son muchos los trabajos, incluido el de Esteve (2001), que concluyen que el ejercicio físico intenso y prolongado aumenta las concentraciones plasmáticas de  $\text{Na}^+$ . Dichos aumentos parecen estar directamente relacionados con la intensidad del ejercicio. Así, Nose y cols (1991) encontraron una correlación positiva entre el aumento de las concentraciones plasmáticas de  $\text{Na}^+$  y de lactato, y negativa con las de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ .

El aumento de las concentraciones plasmáticas de  $\text{Na}^+$  tras la realización de ejercicios físicos intensos y/o prolongados puede ser debido a diversos mecanismos:

Por una parte, la disminución del volumen plasmático activará el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual inducirá, a su vez, un aumento de la reabsorción tubular de agua y sodio (Bozovic y Castenfors, 1967a; Bozovic, Castenfors, 1967b; Collier, Keddie, Robinson, 1975; Maher y cols, 1975; Kosunen, Pakarinen, 1976; Costill, 1977; Wade, Claybaugh, 1980; Gilli y cols, 1984). Dicha reabsorción se verá favorecida, a su vez, por la secreción de  $\text{H}^+$  y de iones  $\text{NH}_4^+$  (Guyton, Hall, 2000).

Por otra, el desplazamiento de agua hacia el interior de las fibras musculares que se produce durante los ejercicios intensos y de corta duración puede disminuir el volumen plasmático hasta un 20%, lo cual también contribuye al aumento de las concentraciones plasmáticas de ciertos electrolitos,

como el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Cl}^-$ . Una vez finalizado el ejercicio, el agua sale rápidamente de las fibras musculares hacia el espacio intersticial, aunque el retorno al espacio intravascular se realiza de forma más lenta (Sejersted, Vollestad, Medbo, 1986).

Sin embargo, para Villa, De Paz, y González (1992), el establecimiento de un gradiente osmótico entre el interior de las fibras musculares y el espacio vascular, debido al incremento del metabolismo de las primeras y a las variaciones del volumen plasmático, haría que las fibras musculares expulsaran  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , lo cual contribuiría a su aumento en plasma.

Finalmente, la existencia de un sudor hipotónico (Barbany, 1990) hará que aunque se pierdan agua,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a su través, la cantidad de agua perdida siempre será proporcionalmente mayor que la de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , lo cual contribuirá al aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Los cambios en la natremia producidos en las horas siguientes al ejercicio podrían explicarse por la vuelta a la normalidad de los diferentes cambios fisiológicos anteriormente mencionados, y por la ingesta dietética de  $\text{Na}^+$ , en este caso no controlada.

#### 4.2.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL POTASIO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo del valor medio de la kaliemia postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) dicho aumento ya no era estadísticamente significativo.

En la literatura existen muchos estudios que describen aumentos de los niveles séricos de  $\text{K}^+$  tras la realización de ejercicios físicos intensos y/o prolongados, debido principalmente a la salida del mismo del interior de las fibras musculares (Aloia y cols, 1985; Ljunghall y cols, 1986; Zamora y cols, 1992; Villa, De Paz, González, 1992; Marcos, Ribas, 1995).

Sin embargo, tras su salida de las fibras musculares, el  $\text{K}^+$ , el lactato y el  $\text{Cl}^-$  penetran en los eritrocitos. De este modo, la captación eritrocitaria de estos

elementos ayuda a mantener el gradiente de concentración entre los músculos y el plasma, facilitándose así la difusión del lactato y  $K^+$  desde el espacio intersticial al vascular (McKelvie y cols, 1991). Posteriormente, la salida del  $K^+$  desde el interior del eritrocito al plasma estará regulada, fundamentalmente, por la  $PaCO_2$  (Kawakami y cols, 1975).

Williams y cols (1985), dicen que el  $K^+$  plasmático aumenta durante las contracciones musculares y disminuye rápidamente una vez finalizadas las mismas. Para estos autores dicho aumento parece estar mediado por el estímulo  $\alpha$ -adrenérgico, el cual estaría moderado, a su vez, por el estímulo  $\beta$ -adrenérgico, que atemperaría el aumento agudo de la kaliemia inducido por el estímulo  $\alpha$ -adrenérgico. De esta forma, se evitarían posibles hipokaliemias como consecuencia del agotamiento.

Para Goodman y cols (1985), el aumento de las concentraciones séricas de  $K^+$  está en relación directa con la intensidad del ejercicio. Así, los nadadores de su estudio mostraron un aumento de las concentraciones séricas de  $K^+$  después de nadar 100 metros; sin embargo, después de nadar 800 metros no mostraron variaciones significativas.

Marcos y Ribas (1995), por su parte, comunican aumentos de los niveles plasmáticos de  $K^+$ , tanto después de ejercicios incrementales como de sprints, y tanto en sujetos entrenados como en sedentarios, encontrándose los mayores aumentos en los sujetos entrenados después de la realización de sprints. Estos autores proponen que el aumento de los niveles extracelulares de  $K^+$  actuaría como una señal de feedback negativo sobre la excitabilidad del sarcolema, dependiendo la intensidad de la señal de la tasa metabólica muscular existente en ese momento.

Esteve (2001), sin embargo, no encontró cambios significativos en las concentraciones séricas de  $K^+$  en ninguno de sus grupos de estudio. No obstante, conviene recordar que el ejercicio realizado por los sujetos de su estudio fue muy heterogéneo, en el sentido de que la duración y la intensidad del mismo no estuvieron bien controladas.

Nosotros, como Esteve (2001), también creemos que las modificaciones plasmáticas del  $K^+$  están influidas en gran medida por la duración e intensidad del ejercicio físico llevado a cabo.

Así, junto a la redistribución compartimental que tiende a aumentar las concentraciones plasmáticas de  $K^+$  (Aloia y cols, 1985; Ljunghall y cols, 1986; Zamora y cols, 1992; Villa, De Paz, González, 1992; Marcos, Ribas, 1995; López, Fernández, 1998; Scientific Commitee on Food, 2000), nos encontramos una posible difusión al interior de los eritrocitos (Kawakami y cols, 1975; McKelvie y cols, 1991), un posible aumento de su excreción renal, merced a la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Bozovic, Castenfors, 1967a; Bozovic, Castenfors, 1967b; Collier, Keddie, Robinson, 1975; Costill, 1977), y un aumento de su eliminación a través del sudor, ya que al contrario de lo que ocurre con el  $Na^+$  y el  $Cl^-$ , en relación con el  $K^+$  el sudor es isotónico respecto al plasma (Barbany, 1990), motivo por el que un grado de sudoración intenso puede conllevar pérdidas considerables del mismo.

De la relación existente entre el paso de  $K^+$  desde las fibras musculares al espacio extracelular, y de su paso desde el espacio extracelular al interior de los eritrocitos, y/o al riñón, y/o al sudor para su eliminación, dependerán las concentraciones plasmáticas de dicho catión en un momento determinado.

En cualquier caso, y con independencia de sus concentraciones plasmáticas, lo que parece evidente es que las pérdidas de  $K^+$  durante la realización de un ejercicio físico pueden llegar a ser importantes, por lo que adquiere especial relevancia su reposición una vez finalizado el ejercicio (Barbany, 1990).

No obstante lo anterior, si la duración e intensidad del ejercicio no son excesivas, el organismo tiene mecanismos eficaces de retención de  $K^+$  durante el ejercicio y la deshidratación (Williams y cols, 1985; Zamora y cols, 1992). Así, cuando existe acidosis, su intercambio a nivel tubular con los  $H^+$ , merced a la

bomba ATPasa  $H^+-K^+$  (Guyton, Hall, 2000), contribuye a minimizar las pérdidas orgánicas de  $K^+$ .

#### 4.3.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL CLORO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados no han mostrado cambios significativos entre el valor medio de la cloremia postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); si bien a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo del mismo con respecto al existente antes del ejercicio (muestra 1); aumento que a las 36 horas postejercicio (muestra 5) ya había desaparecido.

Tampoco Esteve (2001), encontró cambios significativos en las concentraciones séricas de  $Cl^-$  en el grupo de sujetos sin antecedentes de nefrolitiasis.

Aunque en la literatura se han encontrado aumentos plasmáticos de  $Cl^-$  asociados a los de  $Na^+$  (Zamora y cols, 1992; Villa, De Paz, González, 1992), las modificaciones plasmáticas del  $Cl^-$  pueden ser variables.

En efecto, a nivel renal, la reabsorción de  $Cl^-$  aumenta cuando disminuye la de  $CO_3H^-$ , y viceversa; de manera que la concentración plasmática de  $Cl^-$  varía de forma inversa a la de  $CO_3H^-$ , manteniéndose constante la concentración total de aniones (Guyton, Hall, 2000).

Por otra parte, durante el ejercicio existe un flujo neto de  $Cl^-$  hacia el interior de los hematíes, lo cual no sólo disminuye la concentración sérica de  $Cl^-$  sino que contribuye a disminuir la acidosis plasmática (McKelvie y cols, 1991). En efecto, el  $CO_2$  formado como consecuencia del metabolismo celular penetra en el interior de los hematíes donde reacciona con el  $H_2O$  para formar  $CO_3H^-$  y  $H^+$ . Los  $H^+$  formados se fijan a los 38 residuos de histidina de la hemoglobina, en tanto que el  $CO_3H^-$  crea un gradiente de concentración y difunde a plasma. Los iones de  $CO_3H^-$  pueden seguir este gradiente sólo si no se modifica esencialmente el equilibrio de cargas eléctricas (equilibrio eléctrico de Donnan-

Gibbs). Por cada  $\text{CO}_3\text{H}^-$  que abandona el hematíe debería de abandonarlo también un catión, o en su defecto entrar un anión. El primer caso no es posible, debido a que la membrana de los hematíes es impermeable a los cationes; sin embargo, los aniones pequeños sí pueden atravesar fácilmente la membrana, por lo que cuando sale un  $\text{CO}_3\text{H}^-$  éste se intercambia por un  $\text{Cl}^-$ . Este intercambio se denomina "desplazamiento del cloruro" o "Hamburguer Shift", y se realiza merced a la acción de una proteína contratransportadora de bicarbonato-cloruro situada en la membrana de los hematíes (López, 1998). Dado que el  $\text{Cl}^-$  tiene un menor diámetro que el  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , a igualdad de concentración el primero ejerce una mayor presión osmótica que el segundo, por lo que cierta cantidad de agua es arrastrada por ósmosis dentro del eritrocito. El resultado es que los eritrocitos de la sangre venosa tienen más  $\text{Cl}^-$  y un mayor volumen que los de la sangre arterial.

Finalmente, el grado de sudoración también puede influir en las concentraciones plasmáticas de  $\text{Cl}^-$ , ya que al igual que ocurre con el  $\text{Na}^+$ , el sudor también es hipotónico respecto al  $\text{Cl}^-$  (Barbany, 1990), por lo que cuanto mayor sea el grado de sudoración, mayor será también el aumento de la concentración plasmática de  $\text{Cl}^-$ .

Así pues, durante el ejercicio físico las concentraciones séricas de  $\text{Cl}^-$  variarán en función de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  (Guyton, Hall, 2000), de su paso al interior de los eritrocitos (McKelvie y cols, 1991), y de sus pérdidas por el sudor (Barbany, 1990).

Posteriormente, una vez finalizado el ejercicio, y en plena recuperación de la homeostasis, se producirá una salida de iones  $\text{Cl}^-$  desde el interior de los hematíes hacia el plasma, y existirá una menor reabsorción tubular de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , con lo cual se excretará menor cantidad de  $\text{Cl}^-$ ; todo lo cual podría explicar el aumento en la concentración sérica de  $\text{Cl}^-$  observado a 12 horas postejercicio (muestra 3).

#### 4.4.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL CALCIO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de las concentraciones séricas de  $\text{Ca}^{++}$ . Sin embargo, el valor medio de la calcemia determinado a las 12 horas postejercicio (muestra 3) ha mostrado una disminución altamente significativa con respecto al valor medio de las muestras pre y postejercicio (muestras 1 y 2), coincidiendo con un aumento también significativo de la calciuria, disminución que se ha mantenido hasta la finalización del estudio, mostrando en todo momento diferencias significativas respecto al valor medio preejercicio.

Los resultados encontrados en la literatura a este respecto son muy variables y contradictorios. Así, podemos encontrar desde la ausencia de cambios (Scientific Committee on Food, 2000), hasta aumentos en los ejercicios de corta (Zamora y cols, 1992; Duma y cols, 1998), y larga duración (Aloia y cols, 1985; Shakaee y cols, 1987; Esteve, 2001), y disminuciones de las mismas, las cuales estarían relacionadas con la etiopatogenia de la llamada “osteoporosis del deportista”, sobretudo en deportistas con restricciones calóricas crónicas (De Cree, 1998; West, 1998), o con altas ingestas proteicas, las cuales se acompañarían de una alta ingesta de fosfatos y de un aumento de las pérdidas urinarias de  $\text{Ca}^{++}$  (Scientific Committee on Food, 2000).

Para Aloia y cols (1985), la principal causa del aumento de las concentraciones séricas de  $\text{Ca}^{++}$  durante el ejercicio físico es la hemoconcentración producida como consecuencia de la disminución del volumen plasmático.

Iwato, Nagao e Ichiwata (1993), por su parte, comprobaron que el aumento de los niveles séricos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{++}$  detectados tras la realización de un ejercicio incremental en treadmill no eran significativos si se tenía en cuenta el porcentaje de volumen plasmático perdido; sin embargo, los aumentos de  $\text{K}^+$  y fosfatos sí eran significativos.

Duma y cols (1998), observaron, tras la realización de tests ergométricos, aumentos significativos de las concentraciones séricas de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$ , asociados a disminuciones en las concentraciones eritrocitarias de  $\text{Mg}^{++}$ .

Finalmente, Esteve (2001), también encontró aumentos significativos de la calcemia después del ejercicio en el grupo control, en tanto que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis únicamente encontró una tendencia no significativa al aumento.

Aún teniendo en cuenta las consideraciones realizadas por los autores anteriormente citados (Aloia y cols, 1985; Iwato, Nagao e Ichiwata, 1993; Duma y cols, 1998), coincidimos con Esteve (2001) en el sentido de que creemos que una buena parte del aumento de la calcemia encontrada inmediatamente después de la finalización del ejercicio se debería a la disminución de la excreción urinaria del  $\text{Ca}^{++}$ , y no tanto al aumento de la reabsorción ósea por efecto de la PTH, o de las cargas cíclicas sobre el hueso impuestas por el tipo de ejercicio realizado (Rodgers y cols, 1992), tal y como será discutido en el apartado correspondiente a las modificaciones sobre la excreción urinaria del  $\text{Ca}^{++}$ . Un dato que apoya esta suposición es el hecho de que la disminución significativa de la calcemia encontrada a las 12 horas postejercicio ha coincidido con un aumento significativo de la calciuria.

En principio, el hecho de que las calcemias encontradas en las sucesivas determinaciones postejercicio (muestras 3, 4, 5 y 6) hayan sido significativamente menores que las encontradas antes e inmediatamente después del ejercicio (muestras 1 y 2) no lo creemos debido tanto al efecto a largo plazo del ejercicio realizado como a otras causas ajenas al mismo (por ejemplo, elección de los alimentos de la dieta). En cualquier caso, los valores de la calcemia se han mantenido en todo momento dentro del rango de normalidad.

#### 4.5.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL FOSFATO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de las concentraciones séricas de fosfatos; sin embargo, estas diferencias ya no eran significativas a las 12 horas postejercicio (muestra 3).

Aloia y cols (1985), también encontraron un aumento de las concentraciones séricas de fosfatos tras la realización de un ejercicio en cicloergómetro, de 20 minutos de duración, a unas intensidades que oscilaron entre el 40 y el 75 % del  $VO_{2max}$ ; sin embargo, en el estudio de Shakaee y cols (1987), las concentraciones de fosfato y citrato no variaron.

En su trabajo, Esteve (2001), también observó un aumento significativo de las concentraciones séricas de fosfatos tanto en el grupo control como en el de sujetos con antecedentes de nefrolitiasis, y relacionó este hecho con la disminución de la fosfaturia encontrada en su trabajo.

De entrada, aumentos simultáneos de la fosfatemia y de la calcemia deberían hacernos dudar de que dichos aumentos fueran debidos a un aumento de las concentraciones séricas de PTH. Si esto fuera así, los aumentos de la calcemia deberían acompañarse de disminuciones de la fosfatemia (Guyton, Hall, 2000), lo que no es el caso, a pesar del aumento de la fosfaturia encontrado en nuestro trabajo.

Una posibilidad a tener en cuenta es que los aumentos de la fosfatemia detectados inmediatamente después de la realización del ejercicio sean consecuencia de una redistribución compartimental, como consecuencia de la cual el fosfato pasaría desde el interior de la fibra muscular activa al espacio vascular, regresando a ella una vez acabado el ejercicio (Ljunghall y cols, 1986), lo cual explicaría, conjuntamente con el aumento de la fosfaturia, la rápida recuperación de los valores preejercicio que hemos observado a las 12 horas postejercicio (muestra 3).

Dado que en su trabajo, Esteve (2001) encontró disminuciones de la fosfaturia, este autor intentó explicar los aumentos de la fosfatemia encontrados en su trabajo, apuntando la posibilidad de que los mismos fueran consecuencia de una disminución de la tasa de filtración glomerular del fosfato asociada a una aumento máximo de su reabsorción tubular; sin embargo, nuestros resultados en relación con las modificaciones sufridas por la fosfaturia descartan esta posibilidad.

#### 4.6.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL ACIDO ÚRICO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de la concentración sérica de ácido úrico; sin embargo, a las 24 horas postejercicio (muestra 4) dicha concentración ya no presentaba diferencias estadísticamente significativas con el valor de la muestra 1, manteniéndose esta característica hasta la finalización del estudio.

Rougier, Babin y Dupuy (1975), también encontraron, entre otros, un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico en sujetos entrenados y no entrenados, después de la realización de una carrera en treadmill. Los autores atribuyeron dicho aumento al aumento del catabolismo proteico producido como consecuencia de la descarga adrenérgica, y a los cambios de la función renal producidos como consecuencia de las modificaciones hemodinámicas y humorales inducidas por el ejercicio físico. Para estos autores, la importancia relativa de estos dos mecanismos varía de un sujeto a otro.

Sutton y cols (1980), por su parte, encontraron un aumento de los niveles de plasmáticos de ácido úrico tras dos carreras de 5.000 m y 42 Km, respectivamente, por lo que concluyen que durante el ejercicio físico intenso se produce un aumento de la degradación intramuscular de purín-nucleótidos a precursores del ácido úrico.

Asimismo, Giebel (1987), también encontró un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico tras la realización de un

jercicio, tanto en sujetos entrenados como sedentarios. Para este autor, este aumento se produciría como consecuencia del consumo de ATP, del turnover de ácidos nucleicos a nivel tisular, y de la disminución de su excreción renal, tanto mayor cuanto mayor sea también la intensidad y la duración del ejercicio.

Para Stathis y cols (1999), la pérdida de purinas (inopina, hipoxantina y ácido úrico) aumenta con la cantidad e intensidad del ejercicio.

Finalmente, Esteve (2001), también encontró un aumento significativo de las concentraciones séricas de ácido úrico, tanto en el grupo control como en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis.

Tal y como se comentará en el apartado correspondiente, la regulación de excreción renal de ácido úrico viene dada por los niveles de uricemia, de tal manera que cuando aumenta ésta también lo hace la filtración y la secreción renal, tratando así de eliminar su exceso (Pinto, 1993f). Sin embargo, en nuestro caso se ha producido un aumento altamente significativo de la uricemia sin un aumento concomitante de la uricosuria, por lo que pudiera ser que el aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico tuviera algo que ver con la respuesta renal al ejercicio.

En relación con la evolución de las concentraciones séricas de ácido úrico en las horas posteriores al ejercicio, para Takanishi y cols (1998), el retorno de los niveles séricos de ácido úrico a los valores previos al ejercicio parece que se ve favorecido si una vez finalizado el mismo se ingieren bebidas de reposición hidroelectrolítica en lugar de agua mineral, ya que las primeras aumentan el aclaramiento, la excreción y la fracción de excreción renal de ácido úrico. Estos autores encuentran una correlación significativa entre la fracción de excreción y la excreción total de ácido úrico, aunque no entre la excreción de ácido úrico y el volumen urinario, por lo que concluyen que: 1) las bebidas deportivas aceleran la recuperación de los niveles de ácido úrico, elevados tras el ejercicio físico; 2) el aumento de la diuresis secundario a la ingesta de agua mineral no aumenta la excreción urinaria de ácido úrico; y 3) el aumento de la

excreción urinaria de ácido úrico debido a la ingesta de bebidas deportivas está asociado a un aumento de la fracción de excreción de ácido úrico.

Sin embargo, tras la realización del ejercicio los sujetos de nuestro estudio han seguido bebiendo agua comercializada “de baja mineralización” hasta la finalización del estudio y, sin embargo, a las 24 horas de finalizado el ejercicio no sólo las diferencias entre las concentraciones séricas de ácido úrico pre y postejercicio (muestra 1 y 4) ya no eran estadísticamente significativas, sino que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se ha encontrado un aumento altamente significativo de las concentraciones urinarias de ácido úrico con respecto a las existentes en las muestras 1 y 2, aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio; de lo que se deduce que la cinética postejercicio de las concentraciones séricas y urinarias de ácido úrico quizás no dependan tanto de la composición del líquido ingerido, como defienden Takanishi y cols (1998), como de otros factores más relacionados con el tipo de metabolismo y la fisiología renal.

#### 4.7.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL CITRATO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de las concentraciones séricas de citrato; aumento que se ha mantenido hasta la determinación realizada a las 24 horas postejercicio (muestra 4).

La regulación de las concentraciones séricas de citrato depende de: 1) la disminución de su tasa de filtración, como consecuencia de las modificaciones producidas a nivel de la hemodinámica renal; 2) el aumento de su reabsorción a nivel del TCP, como consecuencia de la disminución del pH urinario; 3) la disminución de su secreción tubular, como consecuencia del pH plasmático; y 4) la disminución de su utilización a nivel mitocondrial como sustrato energético, y a nivel general como sistema buffer o tamponador (Pinto, 1993g).

En su trabajo, Esteve (2001) también observó un aumento significativo de la concentración sérica de citrato en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis, y una tendencia no significativa al aumento de las concentraciones séricas de citrato en el grupo control.

Los mecanismos de regulación de la citratemia citados anteriormente no sólo pueden condicionar la magnitud de las concentraciones séricas de citrato en un momento dado, sino que explicarían las diferencias entre nuestros resultados y los de Esteve (2001), dadas las diferencias metodológicas entre ambos trabajos.

#### 4.8.- MODIFICACIONES SÉRICAS DEL MAGNESIO.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado una disminución altamente significativa de las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$ ; sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

En este sentido, y en relación con el efecto inmediato del ejercicio físico sobre las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$ , nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de trabajos encontrados en la literatura.

Así, Beller y cols (1975), refieren descensos en las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  tras la realización de un ejercicio suave de 90 minutos de duración.

Ljunghall y cols (1986), por su parte, también refieren una disminución gradual de las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  durante los ejercicios de baja intensidad y larga duración.

Deuster y cols (1987), refieren una disminución transitoria del  $Mg^{++}$  plasmático tras un ejercicio intenso anaeróbico. Estos autores refieren una vuelta a los valores preejercicio a las dos horas de finalizado el ejercicio.

Finalmente, nuestros resultados también coinciden con los encontrados por Esteve (2001) en el grupo control; en tanto que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis sólo encontró una tendencia significativa hacia la disminución.

La disminución de las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  podría explicarse por: 1) un aumento de la excreción urinaria; 2) un aumento de su eliminación a través del sudor; y 3) una redistribución compartimental.

En relación con la excreción urinaria de  $Mg^{++}$ , este punto será discutido más adelante en el apartado correspondiente. Únicamente decir en este momento que una vez finalizado el ejercicio físico, la mayoría de los sujetos han mostrado una disminución de la magnesuria; si bien la magnitud del cambio producido no ha sido estadísticamente significativa. La excreción urinaria de  $Mg^{++}$ , por tanto, difícilmente puede explicar la disminución de la magnesemia observada inmediatamente tras la finalización del ejercicio.

En relación con las pérdidas a través del sudor, y al igual que ocurre con el  $K^+$ , el  $Mg^{++}$  en el sudor es isotónico e incluso hipertónico respecto al plasma (Barbany, 1990), motivo por el que altos grados de sudoración podrían comportar pérdidas importantes de  $Mg^{++}$ . Sin embargo, no parece que sea éste el mecanismo principal de la disminución de la magnesemia, ya que durante el ejercicio los sujetos han tenido acceso libre a un tipo de agua que contenía 0,3 mg de  $Mg^{++}$  / l en su composición (tabla M1), y el porcentaje de pérdida de peso corporal una vez finalizado el mismo ha sido sólo del 1,6 %. En este sentido, para Beller y cols (1975), los descensos en las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  encontrados tras la realización de un ejercicio suave de 90 minutos de duración tampoco podían atribuirse a las pérdidas sudorales, ya que el ejercicio realizado por los sujetos de su estudio no provocó un aumento excesivo de la sudoración.

En relación con la redistribución compartimental del  $Mg^{++}$ , para Deuster y cols (1987), la disminución transitoria del  $Mg^{++}$  plasmático encontrada tras la realización de un ejercicio intenso anaeróbico es debida a una

redistribución compartimental producida por el paso del  $Mg^{++}$  al interior de los hematíes.

Sin embargo, Lijnen y cols (1988), tras la realización de un maratón, encontraron disminuciones de las concentraciones séricas, acompañadas de disminuciones de las concentraciones intraeritrocitarias y de la excreción urinaria de  $Mg^{++}$ , normalizándose todos los parámetros a las 12 horas de la finalización de la carrera. Para estos autores, la disminución de las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  no pueden ser atribuidas a la captación eritrocitaria, a las pérdidas urinarias, o a la excreción por el sudor, por lo que sugieren que durante el ejercicio físico sostenido los hematíes liberan el  $Mg^{++}$  al líquido extracelular y éste es absorbido por las células adiposas.

Deuster y Singh (1993), por su parte, realizaron un estudio en el que dos grupos de sujetos realizaron un ejercicio de 120 minutos de duración, a una intensidad media equivalente al 60-65%  $VO_{2max}$ , durante el cual un grupo (grupo I) ingirió solamente agua en tanto que el otro (grupo II) ingirió un solución formada por una mezcla de agua, polímeros de glucosa, fructosa,  $Mg^{++}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  y  $Na^+$ . En sus resultados, los autores observaron que en el grupo II no se habían producido disminuciones de las concentraciones séricas de estos iones, mientras que en el grupo I la magnesemia había descendido, permaneciendo baja a las 2 horas postejercicio. Para los autores, estos cambios fueron debidos a los mecanismos fisiológicos necesarios para el mantenimiento de la homeostasis durante el ejercicio.

Para el Scientific Committee on Food (2000), las bajas concentraciones plasmáticas de  $Mg^{++}$  encontradas después de un ejercicio físico también son debidas a una redistribución compartimental.

Sin embargo, parece ser que las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  no siempre disminuyen con el ejercicio.

Así, para Zamora y cols (1992), el sentido de las variaciones depende de la intensidad y de la duración del ejercicio, de tal forma que la actividad física intensa induciría disminuciones significativas, que los autores atribuyen a una

probable captación de los hematíes y de las células musculares, mientras que la actividad física moderada, de duración entre 10 y 40 minutos, conduciría a una elevación de los niveles plasmáticos.

En este sentido, Aloia y cols (1985), encontraron un aumento de las concentraciones séricas de  $Mg^{++}$  tras un ejercicio en cicloergómetro, de 20 minutos de duración, a unas intensidades que oscilaron entre el 40 y el 75 % del  $VO_{2max}$ .

Rama y cols (1993), por su parte, encontraron aumentos significativos de la magnesemia después de una carrera de 100 Km; aunque como también encontraron aumentos significativos de la creatinemia, estos autores atribuyeron la causa de estas elevaciones a un fallo renal durante las carreras de larga distancia.

Finalmente, Duma y cols (1998) observaron, tras la realización de un test ergométrico, incrementos significativos en las concentraciones séricas de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$ , simultáneamente con un descenso de las concentraciones eritrocitarias de  $Mg^{++}$ .

#### 4.9. MODIFICACIONES SÉRICAS DEL ZINC.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado una disminución altamente significativa de las concentraciones séricas de  $Zn^{++}$ . Sin embargo, el valor medio de la muestra 3 (12 horas postejercicio) ha mostrado un incremento moderadamente significativo con relación al valor medio de la muestra 1 y altamente significativo con relación al valor medio de la muestra 2 (pre y postejercicio), incremento que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya había desaparecido.

Existen muy pocos trabajos en la literatura que hayan investigado la influencia del ejercicio físico sobre los niveles plasmáticos de  $Zn^{++}$  y, además, con resultados contradictorios.

Así, Nasolodin y cols (1987), tras una carrera de esquí de fondo encontraron incrementos en los niveles séricos de  $Zn^{++}$ ; incrementos que los autores relacionaron con una disminución de las concentraciones intracelulares.

Marrella y cols (1993), por su parte, estudiaron los niveles celulares y plasmáticos de  $Cu^{++}$  y  $Zn^{++}$  de 16 corredores, antes y después de una carrera de maratón, comparándolos con un grupo control. Los valores plasmáticos preejercicio de ambos cationes estaban dentro del rango de normalidad, mientras que los valores intracelulares de  $Cu^{++}$  estaban por debajo y los de  $Zn^{++}$  por encima de los valores medios del grupo control. En los días siguientes a la prueba se produjo una disminución significativa de las concentraciones intracelulares de  $Cu^{++}$  que se acompañó de un ligero aumento de los valores plasmáticos. En relación con el de  $Zn^{++}$ , a la finalización de la carrera se produjo un aumento significativo de las concentraciones intracelulares, el cual se siguió de un descenso 24 horas más tarde sin que se produjeran variaciones significativas en los valores plasmáticos. Los autores concluyen diciendo que el ejercicio físico intenso podría modificar el metabolismo de los elementos traza.

Mundie y Hare (2001), estudiaron los efectos de dos tipos de ejercicios de resistencia, uno de moderada y otro de alta intensidad, sobre los niveles plasmáticos de zinc. Sus resultados mostraron que el incremento en los niveles plasmáticos de  $Zn^{++}$  fue significativamente mayor en el grupo que realizó el ejercicio con mayor intensidad, por lo que relacionaron estos incrementos plasmáticos con el daño muscular producido durante el ejercicio. A mayor intensidad de esfuerzo, mayor daño muscular y, por tanto, mayor salida de  $Zn^{++}$  desde la fibra muscular hacia el plasma.

Volpe y cols (2006), encontraron descensos en las concentraciones plasmáticas de  $Zn^{++}$  después de un ejercicio de alta intensidad, que atribuyeron a un desplazamiento de éste elemento hacia el tejido intersticial y el hígado.

En relación con el metabolismo del  $Zn^{++}$ , existen autores que han investigado la influencia del ejercicio físico sobre sus concentraciones sudorales. Así, Tipton y cols (1993), estudiaron la evolución de las concentraciones

sudorales de  $Zn^{++}$  durante la realización de un ejercicio físico en cicloergómetro, de una hora de duración, a una intensidad equivalente al 50%  $VO_{2max}$ , observando una disminución de las mismas a partir de los primeros 30 minutos.

De Ruisseau y cols (2002), por su parte, también encontraron disminuciones en la concentración sudoral de  $Zn^{++}$  a partir de la segunda hora en un ejercicio realizado al 50% del  $VO_{2max}$ .

Finalmente, Aruoma y cols (1998), no encontraron ninguna relación entre las pérdidas sudorales y las concentraciones séricas de  $Zn^{++}$  en deportistas entrenados, tras la realización de 30 y 40 minutos de ejercicio de alta intensidad en cicloergómetro. Para estos autores, ello fue debido a la gran variabilidad existente entre las diferentes concentraciones plasmáticas de  $Zn^{++}$  de los sujetos de estudio.

Así pues, de los resultados de estos trabajos difícilmente puede deducirse que los resultados de nuestro trabajo puedan ser debidos a un aumento de las pérdidas de  $Zn^{++}$  a través del sudor.

En relación con los cambios inducidos por el ejercicio físico sobre las concentraciones urinarias de este elemento, y aunque serán discutidos en el apartado correspondiente, los resultados de nuestro estudio sugieren que la disminución de las concentraciones séricas de  $Zn^{++}$  tampoco son debidas a un aumento de su eliminación a través de la orina.

En nuestra opinión, los cambios producidos por el ejercicio físico sobre las concentraciones séricas de  $Zn^{++}$  podrían ser consecuencia de las propias funciones biológicas de este oligoelemento. En efecto, el  $Zn^{++}$  es un elemento esencial con importantes funciones biológicas. Así, no sólo forma parte del factor o motivo “dedo de zinc”, proteína reguladora de la expresión genética (Granner, 1997), sino que actúa como cofactor de muchas enzimas; fundamentalmente de la anhidrasa carbónica (AC), presente en concentraciones elevadas en los eritrocitos, células tubulares renales, células de la mucosa digestiva, y células epiteliales de muchas glándulas del organismo; de la lactodeshidrogenasa (LDH), presente en el citoplasma de la mayoría de células

del organismo (Guyton-Hall, 2003); de la superoxidodismutasa (SOD) citosólica (Mayes, 1994a); de la fosfatasa alcalina (Mayes, 1994b), y de algunas peptidasas presentes en el tubo digestivo (Guyton-Hall, 2003).

Los requerimientos intracelulares de  $Zn^{++}$  durante la realización de un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración podrían verse muy aumentados, debido a que: 1) la anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que interviene en el transporte de  $CO_2$  por la sangre en forma de bicarbonato para su eliminación a nivel pulmonar, así como en la síntesis de bicarbonato en las células tubulares renales para el mantenimiento del equilibrio ácido-base; 2) la lacticodehidrogenasa (LDH) es la enzima responsable de la interconversión del piruvato en lactato, y viceversa (Guyton-Hall, 2003); y 3) la superoxidodismutasa (SOD) (Mayes, 1994a) actúa como un antioxidante endógeno frente a los radicales libres producidos, entre otros, durante el ejercicio físico. Así pues, el aumento durante el ejercicio físico de la actividad de los enzimas de los que forma parte podría explicar un paso masivo de  $Zn^{++}$  desde el espacio extracelular al espacio intracelular, lo que explicaría, a su vez, nuestros resultados. Los cambios producidos en las horas siguientes a la finalización del ejercicio serían debidos, en un primer momento, a la disminución de los requerimientos intracelulares y, posteriormente, al estado metabólico del organismo, que en principio no tendría por qué tener ninguna relación con el ejercicio realizado.

#### 4.10.- MODIFICACIONES SÉRICAS DE LA UREA.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de las concentraciones séricas de urea. Aplicado el cálculo estadístico, hemos observado que el valor medio de las muestras obtenidas a las 36 horas postejercicio (muestra 5) ya no mostraba diferencias significativas con el valor medio de la muestra obtenida inmediatamente antes de la realización del mismo (muestra 1).

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Neumary y cols (2005), en un estudio realizado sobre un grupo de ciclistas, en el que también encontraron incrementos significativos de la uremia postejercicio, incrementos que dejaron de ser significativos a las 24 horas de finalizado el mismo.

La urea es el producto final del catabolismo nitrogenado, por lo que su síntesis será tanto mayor cuanto mayor sea éste. En condiciones normales, cada día se produce un recambio de proteínas corporales, principalmente de proteínas musculares, que oscila entre el 1-2 %. Entre el 75-80% de los aminoácidos liberados se reutilizarán de nuevo para la síntesis de nuevas proteínas, en tanto que el 20-25 % restante sufrirán catabolismo, y el nitrógeno de los mismos será eliminado en forma de urea. Sin embargo, durante el ejercicio físico intenso y prolongado el catabolismo proteico muscular está aumentado y, por tanto, también lo está la síntesis de urea (Rodwell, 1997b).

En nuestra opinión, el aumento de la uremia postejercicio puede explicarse por: 1) el aumento del catabolismo proteico que tiene lugar durante la realización de ejercicios de alta intensidad y larga duración, sobretodo si se produce una depleción de los depósitos orgánicos de glucógeno. En este sentido, los sujetos de nuestro estudio han estado trabajando 90 minutos de forma continua sin haber ingerido ningún suplemento energético hidrocarbonato; tiempo suficiente para haber agotado los depósitos de glucógeno y haber existido cierto grado de proteolisis; 2) la disminución del volumen plasmático; y 3) la disminución del FSR y de la TFG.

La tendencia hacia la recuperación del valor medio inicial de la uremia una vez finalizado el ejercicio ha ido unida a la progresiva rehidratación corporal, a la expansión del volumen plasmático, y al aumento progresivo del FSR y de la TFG.

#### 4.11.- MODIFICACIONES SÉRICAS DE LA CREATININA.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo de las concentraciones séricas de creatinina. Aplicado el cálculo estadístico, hemos observado que el valor medio de las muestras obtenidas 12 horas después de finalizado el ejercicio (muestra 3) ya no mostraba diferencias significativas con el valor medio de la obtenida inmediatamente antes de la realización del mismo (muestra 1).

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por otros autores.

Así, Rama y cols (1993), encontraron aumentos significativos en la creatininemia después de una carrera de 100 Km, atribuyendo este hecho a la existencia de un fallo renal durante las carreras de larga distancia.

Neumaryr y cols (2003), y Neumaryr y cols (2005), por su parte, también observaron un aumento en las concentraciones séricas de creatinina después de una carrera ciclista de 525 Km. La recuperación de los valores preejercicio tuvo lugar al día siguiente de la competición.

La creatinina es una sustancia de desecho del metabolismo, formada por deshidratación irreversible no enzimática de la creatina. En condiciones normales es filtrada libremente a nivel glomerular, no atravesando prácticamente la membrana tubular, motivo por el que en la práctica toda la creatinina filtrada es excretada por la orina (Guyton, Hall, 2000). La excreción de 24 horas de la creatinina en la orina de una persona es notablemente constante de un día a otro, y es proporcional a la masa muscular (Rodwell, 1997c).

En nuestra opinión, el importante incremento de la creatininemia encontrado en nuestro estudio ha sido debido al intenso metabolismo muscular existente durante el ejercicio, asociado a la disminución del volumen plasmático, y del FSR y de la TFG. Tras la finalización del ejercicio no sólo disminuye drásticamente el metabolismo muscular, sino que paulatinamente se va recuperando el volumen plasmático y la hemodinámica renal, todo lo cual ha

contribuido a que a la creatininemia haya vuelto a valores cercanos a los existentes antes del ejercicio.

Una vez concluida la discusión de nuestros resultados en relación con las modificaciones séricas sufridas por los diferentes parámetros de estudio, y con independencia del sentido de dichas modificaciones, y como en el caso de la tesis doctoral de Esteve (2001), nuevamente llama la atención el que en ningún caso los cambios han sido lo suficientemente intensos como para que las concentraciones séricas de los parámetros estudiados se situaran por fuera del rango de normalidad.

Si tenemos en cuenta que los sujetos de nuestro estudio han ingerido únicamente “agua corriente”, aún en cantidad insuficiente, a pesar de que tras 90 minutos de ejercicio intenso el grado de deshidratación ha sido “sólo” del 1,6 %, tendremos que coincidir, nosotros también, con Maughan y Noakes (1991) en que, con independencia de la necesidad de reponer los substratos energéticos utilizados, durante la realización de ejercicios de alta intensidad y larga duración la reposición de los líquidos perdidos tiene absoluta prioridad en términos de homeostasis, y que la reposición de los electrolitos perdidos puede realizarse una vez finalizados los mismos.

## **5.- DISCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES URINARIAS.**

El estudio de la influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos urinarios relacionados con la nefrolitiasis es el más directamente relacionado con los objetivos de nuestro trabajo. En este sentido, en la literatura podemos encontrar publicado que el ejercicio físico intenso y/o prolongado produce un aumento de la densidad y de la acidez urinaria, una disminución de la excreción urinaria de sodio, cloro, fosfato, y también, en algunos casos, de calcio; y que la excreción de potasio no parece modificarse de forma significativa durante el ejercicio moderado e intenso; pero que es posible que dichas excreciones dependan del grado de

hidratación, y de la intensidad y duración del ejercicio (García, Rojo, 1992). Sin embargo, esto no tiene por qué ser siempre así, tal y como se desprende de los resultados encontrados en su día por Esteve (2001).

En principio, en la modificación de la excreción urinaria de estos parámetros estarían involucrados tanto el aumento de la actividad del tono simpático, como del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH (Melin y cols, 1980; Staessen y cols, 1987); sin embargo, es posible que intervengan también otros factores locales, tales como el pH del líquido tubular e intersticial, que, entre otros, modificarían la actividad de las bombas ATPasa de intercambio iónico, tal y como se discutirá a continuación.

#### 5.1.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL pH.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado una disminución moderadamente significativa ( $p < 0,01$ ) del valor medio del pH postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) dicha disminución ya no era significativa.

El pH medio de las orinas preejercicio ha sido  $6,47 \pm 0,90$ , mientras que el de las obtenidas inmediatamente después de finalizado el mismo ha disminuido a  $5,95 \pm 0,80$ .

En los días siguientes al ejercicio, los valores más elevados del pH urinario se han encontrado en las muestras de orina recogidas a las 20 horas, en tanto que los más bajos se han encontrado en las muestras recogidas a las 8 horas, es decir en las orinas que normalmente muestran una mayor concentración de solutos. En todo este periodo de tiempo (96 horas), los valores extremos de pH urinario han oscilado entre  $5,41 \pm 0,62$  (muestra 7) y  $6,76 \pm 0,70$  (muestra 8).

Por tanto, si tenemos en cuenta: 1) que el ácido úrico no suele precipitar en orinas de pH igual o superior a 6, pero que lo hace con relativa facilidad cuando disminuye por debajo de 5,5; 2) que es poco probable que los cálculos de fosfato se originen en orinas con pH inferior a 6, pero que el riesgo

de formación aumenta a medida que se eleva por encima de 6,5 (Giebel, 1987; García, García, Ribas, 1999b); 3) que, aunque a la precipitación del oxalato cálcico se la tiene como relativamente independiente del pH de la orina (Coe, Favus, 1989; Bergadá, Ara, 2000), parece ser que para los cálculos mixtos de fosfato y oxalato cálcico el pH más frecuente está por encima de 6,4 (García, García, Ribas, 1999b), mientras que para los puros de oxalato cálcico y los mixtos de oxalato cálcico y ácido úrico estaría por debajo de 6,0-5,5 (Tiselius, 1983; Berg, 1990; García, García, Ribas, 1999b); y 4) que se considera que los pH más seguros ante la formación de cualquier tipo de cálculo son los que oscilan entre 6,0 y 6,4 (Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978; Ettinger, 1989; Grases y cols, 1990; Cifuentes, 1991; Daudon, Jungers, 1991; García Cuerpo, 1993; Ibarz, Lázaro, Rioja, 1993; García, García, Ribas, 1999b), parece claro que en relación con el pH, tras la realización del ejercicio (muestra 1 vs muestra 2) el riesgo litógeno de los sujetos de nuestro estudio prácticamente no ha aumentado para ningún tipo de cálculo, ya que el valor medio del pH ha seguido manteniéndose en todo momento dentro o muy cerca del rango de seguridad (6,0 y 6,4); sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) el pH ha descendido a 5,90, quizás como consecuencia de la eliminación renal de las cargas ácidas producidas durante el ejercicio, lo que traduciría un pequeño aumento del riesgo litógeno para cálculos puros de oxalato cálcico y mixtos de oxalato cálcico y ácido úrico ( $\text{pH} < 5,5-6,0$ ). Sorprendentemente los valores más extremos de pH ( $5,41 \pm 0,62 - 6,76 \pm 0,70$ ) se han obtenido entre las 60 y 72 horas postejercicio (muestras 7 y 8), probablemente por causas ajenas al propio ejercicio.

Nuestros resultados no concuerdan con los encontrados por otros autores en sus trabajos.

Así, en los estudios realizados por Shakhae y cols (1987), y Giebel (1987), los sujetos también mostraron reducciones significativas del pH urinario. Concretamente, en el trabajo de Giebel (1987), el pH de la orina durante el esfuerzo osciló entre 5,5 y 6,0. El autor atribuyó este bajo pH urinario a la instauración de una acidosis metabólica durante la realización del ejercicio,

creyendo, además, que este es un pH en el cual el ácido úrico se encuentra totalmente disuelto y que, por tanto, el riesgo de litiasis úrica es bajo, aunque aún exista riesgo de cristalización del oxalato. No obstante, dependiendo de la situación del deportista durante el esfuerzo, pueden aparecer en orina algunos cristales de oxalato y ácido úrico aislados. Sin embargo, se podría considerar que con este pH aún existiría riesgo de formación de cálculos puros de ácido úrico y oxalato cálcico, y los mixtos de oxalato cálcico y ácido úrico.

Así mismo, los resultados encontrados por Esteve (2001) mostraron que en el grupo control el pH urinario disminuyó de 6,32 a 5,38; y que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis el valor del pH urinario pasó de 5,99 a 5,77, por lo que el riesgo litógeno debido a cambios en el pH para la formación de cálculos puros de ácido úrico y oxalato cálcico, y de cálculos mixtos de oxalato cálcico y ácido úrico aumentó en ambos grupos. El autor también atribuyó este bajo pH urinario a la instauración de una acidosis metabólica durante la realización del ejercicio físico.

La práctica de ejercicio físico intenso y/o prolongado, sobretodo si cursa con fuerte componente anaeróbico, puede producir una acidosis metabólica, debido sobretodo al aumento de la concentración plasmática de  $H^+$  como consecuencia del intenso metabolismo glucolítico, lo cual determinará entre otros, la disminución del pH urinario. Por el contrario, el ejercicio físico moderado parece ser que tiende a provocar aumentos del pH urinario, con cierta tendencia a la alcalinidad, debido a una situación de competitividad que se establece a nivel de las células tubulares entre el  $K^+$  y los  $H^+$  (Kachadorian, Johnson, 1970b).

El ejercicio físico llevado a cabo por los sujetos de nuestro estudio ha sido realizado a una intensidad equivalente al umbral ventilatorio 2 ( $VT_2$ ); intensidad que, por definición, se corresponde al momento en el que la producción metabólica de cargas ácidas es tan alta que el organismo ya es incapaz de neutralizarlas y eliminarlas completamente, por lo que empieza a instaurarse una acidosis metabólica. Por tanto, parece claro que la intensidad de

trabajo de los sujetos de nuestro estudio fue lo suficientemente alta como para poner a los sistemas de mantenimiento del equilibrio ácido-base del organismo al límite. La intensidad del ejercicio realizado por los sujetos de los otros estudios, sin embargo, no está tan bien determinada ni controlada. De hecho, en el trabajo de Esteve (2001), fueron las “sensaciones” quienes controlaron la intensidad del ejercicio y, sin embargo, los valores de pH urinarios encontrados fueron mucho más bajos. ¿Es que la intensidad del ejercicio realizado por los sujetos de estos estudios fue mucho más alta que la del ejercicio realizado por los sujetos de nuestro estudio?. Nosotros creemos que existen otras razones para explicar estas diferencias.

En principio, el organismo dispone de tres sistemas primarios que regulan la concentración de  $H^+$  en los líquidos orgánicos: 1) los sistemas químicos de amortiguamiento ácido-base, que se combinan de forma inmediata con un ácido o con una base para evitar cambios excesivos en la concentración de  $H^+$ ; 2) el centro respiratorio, que regula la eliminación de  $CO_2$ , y por tanto de  $CO_3H_2$ , del líquido extracelular; y 3) los riñones, que pueden excretar una orina tanto ácida como alcalina, lo que permite un reajuste hacia la normalidad de la concentración de  $H^+$  del líquido extracelular en casos de acidosis o alcalosis, respectivamente.

Cuando se produce un cambio en la concentración de  $H^+$ , los sistemas químicos de amortiguamiento ácido-base de los líquidos orgánicos y el aparato respiratorio reaccionan en una fracción de segundo para contrarrestar las desviaciones. Estas dos primeras líneas de defensa impiden que la concentración de  $H^+$  cambie demasiado hasta tanto comience a funcionar la tercera línea de defensa, constituida por los riñones, de respuesta más lenta pero mucho más potente que las anteriores (Guyton, Hall, 2000).

En condiciones normales, el organismo produce alrededor de 1 mEq / kg / día de ácidos no volátiles (ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y diversos ácidos orgánicos: ácido láctico, ácido betahidroxibutírico, etc) y, por tanto, no eliminables por los pulmones. En consecuencia, el principal mecanismo de

eliminación de los mismos es el riñón (Guyton, Hall, 2000). Durante el ejercicio físico, la producción de ácidos no volátiles, fundamentalmente ácido láctico, está muy aumentada, motivo por el que la importancia del riñón como órgano regulador del equilibrio ácido-base aumenta aún más, si cabe.

Por otra parte, en condiciones normales de reposo, el organismo produce diariamente unos 80 mEq de ácidos no volátiles, los cuales proceden fundamentalmente del metabolismo de las proteínas (Guyton, Hall, 2000). Por tanto, en aquellas situaciones de esfuerzo intenso y prolongado en las que la utilización de los aminoácidos esté aumentada como consecuencia del agotamiento de los depósitos orgánicos de glucógeno, la producción de ácidos no volátiles estará también aumentada, lo cual en principio debería contribuir a bajar aún más el pH urinario y a aumentar los riesgos litógenos comentados anteriormente. Si así fuera, debería añadirse un nuevo factor promotor de litiasis urinaria a los ya conocidos. No obstante lo anterior, este punto sólo lo hemos encontrado descrito como hipótesis en el trabajo de Esteve (2001), por lo que ahora, como entonces, no es más que una hipótesis susceptible de investigación.

En condiciones normales, los riñones regulan la concentración de  $H^+$  y, por tanto, el pH líquido extracelular a través de tres mecanismos básicos: 1) secreción tubular de  $H^+$ ; 2) reabsorción de los iones de  $CO_3H^-$  filtrados; y 3) producción de nuevos iones  $CO_3H^-$  (Guyton, Hall, 2000).

Los dos primeros puntos son los principales responsables de la disminución del pH urinario durante el ejercicio físico.

En general, estos dos procesos se llevan a cabo a través del mismo mecanismo básico, consistente en la secreción de un  $H^+$  por cada  $CO_3H^-$  reabsorbido; sin embargo, hay ciertas diferencias en la forma en que los distintos segmentos tubulares realizan esta función.

A nivel del TCP, de la porción gruesa ascendente del asa de Henle, y de la porción inicial del TCD, los  $H^+$  se secretan hacia la luz tubular por transporte activo secundario, a través de un contratransporte de  $Na^+-H^+$ . Por tanto, esta secreción activa de  $H^+$  a la luz tubular está unida a la reabsorción de

$\text{Na}^+$  hacia el interior de la célula (Guyton, Hall, 2000). Este mecanismo puede contribuir a explicar la tendencia a la disminución de las concentraciones urinaria de  $\text{Na}^+$  encontradas en nuestro trabajo.

Sin embargo, y al contrario que en el caso anterior, las células epiteliales de la porción final del TCD y tubos colectores dejan de secretar  $\text{H}^+$  por transporte activo secundario, y empiezan a hacerlo por transporte activo primario, merced a una proteína ATPasa- $\text{H}^+$  específica (Guyton, Hall, 2000). La aldosterona activa esta bomba para aumentar la secreción distal de  $\text{H}^+$  (Ganong, 1990).

Junto con el  $\text{H}^+$  secretado, se secreta también de forma pasiva un ion  $\text{Cl}^-$ , debido a la existencia de un intercambiador aniónico cloruro-bicarbonato (Koeppen, Giebisch, Malnic, 1985; Seldin, Giebisch, 1989; Alpern, Stone, Rector, 1991).

En cuanto a la reabsorción de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , durante la acidosis los riñones reabsorben todo el  $\text{CO}_3\text{H}^-$  que ha sido filtrado, y además producen nuevo  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , que es enviado de vuelta hacia el líquido extracelular, con lo que se reduce la concentración de  $\text{H}^+$  en el mismo.

En condiciones normales, los  $\text{H}^+$  y el  $\text{CO}_3\text{H}^-$  se “titulan” entre sí a nivel tubular, lo cual implica no solo la neutralización de las cargas ácidas, sino también la reabsorción del  $\text{CO}_3\text{H}^-$  filtrado. En la acidosis, se titula y reabsorbe todo el  $\text{CO}_3\text{H}^-$  filtrado; sin embargo, existe un exceso de cargas ácidas que escapan a esta neutralización y son excretadas por la orina combinadas con otros amortiguadores urinarios, siendo los más importantes el  $\text{PO}_4^{3-}$  y el  $\text{NH}_4^+$ , aunque existen otros, como el urato y citrato, que son menos activos (Guyton, Hall, 2000). Por tanto, no es raro que durante el ejercicio, junto al pH, disminuya también el citrato, tal y como disminuyó en el trabajo de Sakhae y cols (1987); sin embargo, no ha sido éste nuestro caso.

El exceso de cargas ácidas en el líquido tubular es debido, además de a un aumento de su producción, a una disminución de la filtración del  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ; la cual se debe, a su vez, a la disminución de su concentración en el líquido

extracelular (Guyton, Hall, 2000), y a los cambios hemodinámicos producidos durante el ejercicio físico, fundamentalmente la disminución del FSR y la TFG.

La secreción de  $H^+$  y la reabsorción de  $CO_3H^-$  tienen lugar en casi todas las porciones de los túbulos, salvo en las porciones finas de las ramas descendente y ascendente del asa de Henle. Así, alrededor del 80-90 % de la reabsorción de  $CO_3H^-$  y de la secreción de  $H^+$  se produce en el TCP, de tal forma que la cantidad de  $CO_3H^-$  que fluye hacia el TCD y tubos colectores es pequeña. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle se reabsorbe otro 10 % del  $CO_3H^-$  filtrado, y el resto de la reabsorción (más del 4,9 %) se produce en el TCD y tubos colectores (Guyton, Hall, 2000).

Los estímulos más importantes para el aumento de la secreción tubular de  $H^+$  y la reabsorción de  $CO_3H^-$  son: 1) el aumento de la  $PCO_2$  del líquido extracelular. Las células tubulares responden directamente al aumento de la  $PaCO_2$  incrementando la secreción de  $H^+$ , ya que el aumento de la  $PCO_2$  en las células tubulares determina un aumento de la formación y de la secreción tubular de  $H^+$ ; 2) el aumento de la concentración de  $H^+$  en el líquido extracelular (descenso del pH); 3) la disminución del volumen extracelular; 4) la depleción crónica de  $K^+$ . Dicha depleción aumenta la secreción de  $H^+$  debido aparentemente a que la disminución de  $K^+$  causa acidosis intracelular, aún cuando el pH del plasma esté elevado; y 5) el aumento luminal del pH o de la concentración de  $CO_3H^-$  (Bengele, Mathias, Alexander, 1981; Marsh, 1983; Seldin, Giebisch, 1989; Rose, 1994; García; García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

Tal y como ya se ha comentado, un factor especial que puede aumentar la secreción de  $H^+$  es la secreción aumentada de aldosterona, la cual, además de estimular la reabsorción de  $Na^+$ , aumenta la secreción de  $K^+$  e  $H^+$  a nivel de las células intercalares de los tubos colectores (Ganong, 1990).

Por tanto, la disminución del volumen extracelular, como consecuencia de la intensa sudoración y la deshidratación; el aumento de producción de  $H^+$  y  $CO_2$ , como consecuencia del metabolismo energético; y el

aumento de la aldosterona son, sin duda, tres importantes mecanismos que contribuyen a aumentar la excreción de  $H^+$  y, por tanto, a disminuir el pH de la orina durante el ejercicio físico.

Sin embargo, y con independencia de los factores comentados hasta ahora, parece ser que la causa determinante para la determinación del pH urinario es el estado de expansión o depleción del volumen extracelular, de tal forma que en situaciones de equilibrio el pH urinario se encuentra en valores intermedios entre el lado ácido y el básico (García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

En situaciones de depleción del volumen extracelular, una adecuada ingesta de líquidos no sólo aumentará el volumen urinario y disminuirá la concentración de solutos, sino que son numerosas las publicaciones que parecen demostrar que en sujetos que excretan una orina ácida la diuresis acuosa produce un aumento del pH, (Tannen, 1969; Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978; Leslie, Stapleton, 1989; García, García, Ribas, 1999a); si bien este efecto no se produce si la diuresis es osmótica (Sabatini, Arruda, Kurtzman, 1978).

En un trabajo realizado por García, García, y Ribas (1999a), tras una carga acuosa equivalente al 1,5 % del peso corporal, fueron las orinas con pH previos menores de 6,0 las que aumentaron sus pH. Por el contrario, las orinas con pH previos superiores a 6,5 mostraron disminuciones. Las orinas con pH alrededor de 6,0 fueron las que sufrieron incrementos positivos o negativos más discretos, con un valor medio tendente a cero. Esto corrobora que una adecuada ingestión de agua puede desviar el pH urinario hacia zonas de seguridad en la prevención de la nefrolitiasis. Sin embargo, no parece que exista un pH crítico a partir del cual cambie abruptamente la tendencia del pH urinario. En realidad, el proceso de tendencia comienza discretamente a partir de un pH de 5,8 a 5,9, y continúa progresivamente hacia valores de seguridad entre 6,0 y 6,4 (García, García, Ribas, 1999b).

Así pues, el volumen de orina influye de forma importante en el pH urinario, de tal forma que una disminución de la diuresis originará una orina

concentrada y de pH bajo (ácida), mientras que un aumento de la misma diluirá y aumentará el pH, pudiendo considerarse el pH de la orina como una función más del flujo urinario (García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

El aserto de que el ejercicio intenso y/o de larga duración se caracteriza por inducir la formación de orinas concentradas y, con frecuencia, con pH muy alejados del que hemos denominado “rango de seguridad” (6,0 – 6,4) es cierto sólo si dicho ejercicio se acompaña de importantes grados de deshidratación. Por tanto, cualquier depleción del volumen líquido va a suponer un riesgo aumentado para la formación de cálculos urinarios.

Por el contrario, y en relación con la profilaxis y tratamiento de la nefrolitiasis, una adecuada ingestión de agua podría desviar el pH urinario hacia zonas de seguridad, aún en ejercicios con una importante producción de cargas ácidas. El aumento de la diuresis actuaría por un doble mecanismo, ya que al mismo tiempo que disminuiría la concentración de solutos normalizaría el pH (García, García, Ribas, 1999a).

Para finalizar este punto, en nuestra opinión ha sido el diferente grado de deshidratación, más que la posible diferente intensidad del ejercicio realizado por los sujetos de estudio, la principal causa que explica las importantes diferencias entre nuestros resultados y los encontrados en otros estudios, en especial en el de Esteve (2001). En efecto, a pesar de que teóricamente los sujetos de ambos estudios realizaron ejercicios de intensidad y duración similares, y de que en ambos casos tuvieron acceso libre a un tipo de agua de características similares, el grado de deshidratación de los sujetos de nuestro estudio ha sido del 1,6 %, mientras que en el trabajo de Esteve (2001) fue del 2,5 % en el grupo control, y del 2,7 % en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis.

## 5.2.- MODIFICACIONES URINARIAS DE LA DENSIDAD.

Tras el ejercicio, no hemos encontrado diferencias significativas entre ninguno de los valores medios postejercicio (muestras 2-10) y el valor existente antes del ejercicio (muestra 1).

En nuestra opinión, estos resultados son debidos al alto volumen medio de líquido ingerido (1,2 l), y al relativamente bajo grado de deshidratación sufrido por los sujetos de nuestro estudio (1,6 %).

Nuestros resultados, como en el caso del pH urinario, no concuerdan con los encontrados en otros estudios; en concreto con el de Esteve (2001), en el que se produjo un aumento significativo de la densidad urinaria en el grupo control. Curiosamente, en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis no encontró aumentos significativos de la densidad urinaria, a pesar del alto grado de deshidratación existente (2,7 %).

La medida de la densidad urinaria es una forma sencilla, aunque inexacta, de estimar la concentración total de solutos en una muestra de orina, ya que sobrevalora la misma cuando contiene cantidades elevadas de glucosa o proteínas. En este sentido, la osmolalidad es una medida más exacta de la concentración de solutos en la orina (Hennequin y cols, 1995).

No obstante lo anterior, la determinación de la densidad urinaria es más fácil de realizar y normalmente hace innecesaria la determinación de la osmolalidad. Este ha sido nuestro caso, ya que ninguna de las muestras de orina de nuestro estudio contenía glucosa ni proteínas en cantidades detectables por las tiras reactivas, por lo que los resultados no han estado distorsionados por esa causa.

Como es lógico, la determinación de la densidad urinaria o gravedad específica es importante en la evaluación de los pacientes litíasicos, puesto que es un método simple y fiable para la evaluación del riesgo de recidiva litíásica (Dorner, Campos, Bornsens, 1984; Hesse y cols, 1985). En este sentido, para Robertson y cols (1981), el volumen de orina en 24 horas es el factor de riesgo

bioquímico más importante en la etiopatogenia de la nefrolitiasis. Más importante incluso que la excreción de oxalato o de calcio, ya que el volumen urinario afecta a la concentración urinaria de ambos.

La realización de un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración puede llegar a disminuir dramáticamente el volumen urinario y a aumentar la densidad de la orina, sobretodo si no existe ningún tipo de rehidratación mientras se está llevando a cabo. Este hecho podría promover por sí solo la cristalización de sales litógenas, ya que la disminución de la diuresis aumenta dramáticamente la concentración y saturación de las mismas (Pak y cols, 1980; Giebel, 1987).

Por tanto, la deshidratación y la propia práctica del ejercicio físico inducen las modificaciones fisiológicas necesarias para que se produzca un aumento de la densidad urinaria, debido fundamentalmente a la disminución de la excreción urinaria de agua como consecuencia de los cambios inducidos a nivel del FSR, de la TFG, y de la reabsorción tubular; secundarios, a su vez, a la activación de los mecanismos de regulación local, nerviosa y hormonal (Guyton, Hall, 2000), condicionada por el propio ejercicio físico (Barbany, 1990; García, Rojo, 1992; Pérez, 1998). No obstante lo anterior, salvo en condiciones extremas, la TFG no juega ningún papel decisivo en la excreción de agua (García, Rojo, 1992).

Un factor determinante en la disminución del FSR y de la TFG es la sudoración excesiva, de tal forma que el ejercicio realizado en condiciones de calor y deshidratación, con pérdidas de agua del 4-8 % del peso corporal, origina las mayores disminuciones del FSR y de la TFG (Castenfors, 1967b; Gardner, 1991; Pérez, 1998). En este sentido, la pérdida de agua de los sujetos de nuestro estudio sólo ha sido del 1,6 % del peso corporal.

La disminución del FSR y de la TFG se debe, además de a la redistribución circulatoria hacia zonas más activas del organismo, a: 1) los mecanismos de autorregulación local, a través del reflejo miógeno y del mecanismo de retroacción túbuloglomerular; 2) el aumento de la actividad simpática renal; 3) al aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas

(adrenalina y noradrenalina); 4) al aumento de la secreción de renina, angiotensina II y aldosterona; y 5) al aumento de la liberación de ADH (Melin y cols, 1980; Guyton, Hall, 2000); todo lo cual puede recordar a un estado prostaglandín renal dependiente (Farquhar, Kenney, 1999). Estos sistemas vasoconstrictores actúan sobre las arteriolas aferentes y eferentes glomerulares, predominando su acción sobre las últimas (Galbo, 1982, García, Rojo, 1992, Guyton, Hall, 2000).

Durante el ejercicio físico, parece ser que existe un umbral de activación del sistema simpático y del resto de sistemas endocrinológicos en la producción de las modificaciones en la hemodinámica renal, que se correspondería con la intensidad de ejercicio equivalente al umbral anaeróbico (Chicharro y cols, 1994; Pérez, 1998). Sin embargo, a tenor de nuestros resultados, y a pesar de que el ejercicio realizado por los sujetos de nuestro estudio ha sido llevado a cabo a dicha intensidad, donde existe un importante aumento del tono simpático, las modificaciones a nivel de la hemodinámica renal no parecen haber sido muy intensas, quizás porque el estado de hidratación de los sujetos de estudio no ha permitido grandes cambios hormonales.

En condiciones normales el 75-99 % del FSR es cortical (Guyton, Hall, 2000); sin embargo, la capacidad de concentración de la orina va aumentando progresivamente a medida que profundizamos en el parénquima renal (García, Rojo, 1992), lugar donde se encuentran las asas de Henle de las nefronas más yuxtamedulares, ya que las de las nefronas corticales apenas penetran en la médula (Pérez, 1998; Guyton, Hall, 2000; Darnell, Poch, 2000). Por tanto, podría pensarse que a pesar de la disminución del FSR total, podría existir un aumento relativo del flujo sanguíneo medular con respecto al cortical. La distribución intrarrenal del FSR durante el ejercicio físico en el hombre no se ha podido medir por las dificultades técnicas que ello conlleva; sin embargo, los estudios llevados a cabo en animales parecen apuntar en el sentido de que durante el ejercicio físico no se produce dicha redistribución (Pérez, 1998). Por

tanto, en nuestro caso tampoco es esperable que durante la realización del ejercicio se haya producido dicha redistribución circulatoria.

En otro orden de cosas, para Hennequin y cols (1995), existe una correlación entre la densidad de la primera orina de la mañana, el volumen urinario, y la cristaluria, de tal forma que el porcentaje de orinas matutinas que presentan cristaluria aumenta progresivamente a partir de una densidad urinaria de 1.012. Dicha densidad se corresponde, a su vez, con un volumen de orina de 2.100 ml / día. Este es el valor umbral por encima del cual el riesgo de cristaluria estaría muy aumentado. Sin embargo, en un 24 % de los casos no se ha encontrado correlación entre la densidad de la primera orina de la mañana y el volumen urinario diario, ya que a una densidad superior a 1.012 le correspondió un volumen urinario mayor de 2.100 ml / día, lo cual es indicativo de una insuficiente dilución de la orina diaria. Así pues, la medida de la densidad urinaria de las muestras de la primera orina matutina podría resultar útil para verificar si la dilución de la orina es la adecuada. De esta forma, los pacientes podrían reajustar sus ingestas líquidas hasta alcanzar el volumen y densidad deseados y disminuir así el riesgo de cristaluria.

La densidad urinaria media preejercicio (muestra 1) de los sujetos de estudio ha estado muy ligeramente por debajo ( $1.011,86 \pm 5,6$ ) de ese umbral crítico, en tanto que la densidad media de la orina emitida inmediatamente después del ejercicio (muestra 2) lo ha estado muy ligeramente por encima ( $1.012,65 \pm 5,67$ ). Así pues, si la correlación anteriormente comentada se diera para cualquier tipo de muestra, el riesgo litógeno en relación con la densidad de la orina formada durante el ejercicio hubiera sido ciertamente bajo.

Sin embargo, Hennequin y cols (1995), apuntan que la densidad de cualquier otra muestra de orina no tiene por qué tener una buena correlación con la densidad media de la orina de 24 horas, ya que generalmente la densidad de la primera orina de la mañana es más elevada que la de la orina de 24 horas. Para ellos, la falta de correlación vendría dada por la existencia de una densidad urinaria menor a la existente en la orina matutina.

En este sentido, las densidades de las orinas emitidas en las horas y días posteriores a la realización del ejercicio (muestras 3-10), han mostrado en todos los casos valores muy por encima de 1.012, especialmente las orinas matutinas, cuyas densidades han sido muy superiores a las de las orinas vespertinas. Curiosamente, la densidad urinaria más alta ( $1020,14 \pm 4,29$ ) se ha determinado en la orina emitida a las 60 horas postejercicio (muestra 7), coincidiendo con la orina de pH más bajo. En cualquier caso el “margen de seguridad” que nos dejan Hennequin y cols (1995), respecto de la densidad urinaria es más bien escaso, puesto que la inmensa mayoría de laboratorios coinciden en que el límite inferior del rango de normalidad de la densidad urinaria es 1.010.

Otro hecho reseñable, en relación con lo expresado por Hennequin y cols (1995), es que las altas densidades de las orinas emitidas en los días siguientes al ejercicio no se han acompañado de un aumento de la cristaluria. Como en el caso de Esteve (2001), que atribuyó las altas densidades urinarias encontradas en su trabajo al estado de deshidratación sufrido por los sujetos de su estudio (2,5 % y 2,7 %, respectivamente), nosotros también atribuimos nuestros resultados al relativamente escaso grado de deshidratación sufrido por los sujetos de nuestro estudio (1,6 %), con el añadido de que son sujetos conocedores de la importancia de la rehidratación, y de que a pesar de la relativamente pequeña pérdida de peso a las 48 horas postejercicio ya estaban totalmente rehidratados.

En este sentido, Stokke (1982), dice que las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base inducidas por el ejercicio físico desaparecen en el curso de horas; sin embargo, el equilibrio hídrico puede tardar en recuperarse 2 ó 3 días.

Wade y cols (1981), sin embargo, dicen que el equilibrio hídrico se recupera a las 12 horas y el del sodio a las 24 horas de la finalización de un ejercicio de larga duración. Estos autores pudieron comprobar un aumento de excreción urinaria de la aldosterona y una disminución del porcentaje de

excreción del sodio filtrado durante este tiempo. De hecho, los niveles plasmáticos de aldosterona están aumentados crónicamente durante los ejercicios de larga duración repetidos durante varios días seguidos, dando como resultado una disminución de la excreción urinaria de sodio (Wade y cols, 1985). La ingesta de agua pobre en sodio induce un balance negativo de electrolitos; sin embargo, el consumo de bebidas isotónicas de reposición con moderadas cantidades de sodio, magnesio y calcio parece ser suficiente para reponer las pérdidas urinarias. Hay que tener en cuenta, además, que las bebidas que contienen cafeína potencian la excreción urinaria de calcio y magnesio (Brouns, Kovacs, Senden, 1988).

Dado que en los días que duró el estudio los sujetos se abstuvieron de ejecutar ningún tipo de entrenamiento, a excepción del ejercicio realizado para la toma de las primeras muestras de sangre y orina, y el peso se mantuvo más o menos estable, las altas densidades urinarias encontradas en los días siguientes al ejercicio no serían tan atribuibles a una disminución del volumen de líquidos como a un aumento de la carga de solutos.

No obstante nuestros resultados, la deshidratación o pérdida excesiva de líquidos corporales sin una adecuada reposición es la causa más frecuente de depleción del volumen extracelular. Cualquiera que sea su origen, ocasiona una depleción del volumen plasmático, con el consiguiente aumento de la concentración de sus componentes, que inicialmente arrastran osmóticamente líquido desde el compartimiento intersticial y, finalmente, si no se corrige, desde el compartimiento intracelular. Esta situación produce no sólo alteraciones de la osmolalidad de los líquidos corporales sino también del equilibrio ácido-base, con una tendencia generalizada a la acidosis metabólica. Naturalmente, los mecanismos reguladores tienden a compensar estas desviaciones de la normalidad mediante el ahorro en las pérdidas de líquidos a través de la piel y el riñón, concentrando la orina y reabsorbiendo en lo posible agua del tubo digestivo.

Una orina concentrada suele ir unida a una baja diuresis y, por tanto, a una baja velocidad del flujo tubular. En estas condiciones, cualquier circunstancia que produzca una retención o detención transitoria del flujo de orina aumentará el riesgo de precipitación irreversible de solutos, lo que aumentará la tendencia a reducir aún más la velocidad del flujo urinario.

Por tanto, cualquier maniobra tendente a aumentar el flujo de orina mejorará las propiedades solubilizantes de la misma, más aún si no están afectados los mecanismos de reabsorción tubular renal. Entre las más útiles están aquellas capaces de producir un aumento del volumen líquido corporal, fundamentalmente extracelular, el cual pondrá en marcha mecanismos multiorgánicos que aumentarán el flujo de orina y desviarán el pH hacia un rango de valores óptimos para aumentar la solubilidad de la orina (García, García, Ribas 1999a; García, García, Ribas, 1999b). La forma más simple, inocua y mejor conocida de expandir el volumen extracelular es la ingesta de agua.

La ingestión de abundante agua es una medida aconsejada por unanimidad para reducir la incidencia y recidiva de cálculos renales, cualquiera que sea su composición, estimándose que se consigue el objetivo en más del 40 % de los casos (Rousaud, Barceló, 1992; Ruml, Pearle, Pak, 1997), de tal manera que en pacientes que no existen alteraciones metabólicas puede ser suficiente aumentar el volumen urinario y, por tanto, la única indicación (Pak y cols, 1980; Pak y cols, 1981b).

Se justifica su acción por la disminución del estado de sobresaturación de la orina, el arrastre de las concreciones iniciales, los efectos favorables contra la infección, y por cambios en el pH urinario (García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

Por tanto, y a pesar de todo lo dicho hasta ahora, la densidad y/o la osmolaridad urinarias durante el ejercicio físico pueden ser muy variables, dependiendo de que se produzca o no una adecuada reposición hídrica (Barbany, 1990). No debe extrañarnos pues, que existan estudios en los que el aclaramiento

osmolar disminuyera después de una maratón (Irving y cols, 1986a), otros en los que no se modificara significativamente (Fasset y cols, 1982), y otros en los que incluso aumentara (Ponce, Cruz, 1988).

En el trabajo realizado por Giebel (1987), la diuresis disminuyó durante el ejercicio hasta unos pocos mililitros, recuperándose 15 horas después de finalizado el mismo. Además, un aumento de la osmolalidad de la orina se acompañó de una disminución de la osmolaridad.

### 5.3.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL SODIO, POTASIO Y CLORO.

Tras el ejercicio físico, no hemos encontrado diferencias significativas entre el valor de la natriuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien la tendencia observada ha sido a la disminución de sus valores. A las 24 horas postejercicio (muestra 4), sin embargo, hemos observado un aumento altamente significativo de la misma en relación con el valor de la muestra 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores observados de natriuria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) únicamente desde el inicio del estudio hasta las 12 horas postejercicio (muestras 1-3). A partir de este momento y hasta la finalización del estudio se han mantenido por encima del límite superior del rango de normalidad (muestras 4-10).

La mayoría de los trabajos publicados coinciden en que durante el ejercicio intenso de corta o larga duración, se produce un aumento de la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , con la consiguiente disminución de su excreción urinaria (Poortmans, 1984; Irving y cols, 1986a; Giebel, 1987; Suzuki, Machida, 1996; Esteve, 2001). Dicha reabsorción se produce principalmente a nivel del TCP, y está asociada a la disminución del FSR (Poortmans, 1984; Nagashima y cols, 2001).

En relación con el tiempo transcurrido para la recuperación de los valores preejercicio, aunque el equilibrio del  $\text{Na}^+$  suele recuperarse a las 24 horas postejercicio (Wade y cols, 1981), la disminución de la excreción urinaria del mismo puede mantenerse durante 48 horas (Irving y cols, 1986a), e incluso más tiempo si los ejercicios de larga duración son repetidos (Wade y cols, 1985). En este sentido, nuestros resultados muestran que la tendencia a la disminución urinaria del  $\text{Na}^+$  ya se había invertido a las 12 horas postejercicio, de tal forma que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) la natriuria era significativamente mayor que la encontrada inmediatamente antes del ejercicio.

En relación con la excreción urinaria de  $\text{K}^+$ , nuestros resultados han mostrado un aumento significativo del valor de la kaliuria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, el valor de la kaliuria existente a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no mostraba diferencias estadísticamente significativas con el existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios urinarios de potasio se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

Los resultados de los estudios que han investigado la excreción urinaria de  $\text{K}^+$  durante el ejercicio físico son muy contradictorios, y varían de forma poco previsible (Kachadorian, 1972). Así, mientras unos estudios encuentran un aumento de la excreción de  $\text{K}^+$  tras la realización de un ejercicio intenso y prolongado (Castenfors, 1967a; Giebel, 1987), explicable por la hemólisis de los hematíes presentes en la orina, así como por los aumentos del catabolismo y de la concentración y actividad de la aldosterona, otros no encuentran variaciones (Poortmans, 1984), y algunos otros incluso observan disminuciones de la misma tras la realización de ejercicio moderado en ambiente cálido (Suzuki, Machida, 1996).

Esteve (2001), por su parte, encontró una tendencia no significativa al aumento de las concentraciones urinarias de  $\text{K}^+$ , tanto en el grupo control como en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis; sin embargo, y a diferencia de

nuestro estudio, las concentraciones urinarias de  $K^+$  se mantuvieron por encima del rango de normalidad, tanto antes como después del ejercicio.

En cuanto al cloro, nuestros resultados no han mostrado diferencias significativas entre ningún valor de la cloruria postejercicio (muestras 2-10) y el existente antes del ejercicio (muestra 1); sí bien la tendencia inmediata (muestras 1-2) ha sido a disminuir. Tendencia que se ha invertido durante las primeras 12 horas postejercicio (muestras 2-3).

Otros autores (Refsum y Stromme, 1975; Poortmans, 1984), también han encontrado disminuciones en la excreción urinaria de  $Cl^-$ .

Los valores medios urinarios de cloro también se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

Como ya le ocurrió a Esteve (2001), estos resultados no deben sorprendernos, ya que en condiciones normales el volumen y osmolalidad del líquido extracelular están determinados por el equilibrio entre la ingesta y la excreción de agua y electrolitos, de tal forma que todo cambio en la cantidad de agua,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  y  $K^+$  ingeridos irá acompañado de sus correspondientes cambios en la excreción. De esta forma, la osmolalidad y la concentración plasmática de electrolitos permanecerán relativamente constantes.

En la mayoría de los casos, sin embargo, la ingesta de agua y electrolitos depende más de los hábitos de las personas que de los mecanismos fisiológicos de control, por lo que, en la práctica, el grueso de la regulación del volumen extracelular de agua y electrolitos suele radicar en los riñones, que han de adaptar su excreción a la ingesta (Kunita y cols, 1976). Así, un aumento de la ingestión de  $Na^+$  de hasta seis veces lo normal no tiene prácticamente ningún efecto sobre la concentración de  $Na^+$  plasmático (Guyton, Hall, 2000). Del mismo modo, una disminución de la ingesta o un aumento de las pérdidas pondrán en marcha los mecanismos compensadores necesarios para mantener la homeostasis. Así, las alteraciones de la osmolalidad de la sangre debidas a la pérdida de agua y  $Na^+$  por el sudor, aumentan, entre otros, la secreción de ADH

y aldosterona, las cuales actúan a nivel del TCD y tubos colectores aumentando la reabsorción de agua,  $\text{Na}^+$ , y  $\text{Cl}^-$ ; y la excreción de  $\text{K}^+$ .

Por tanto, dado el estrecho margen de variación que tiene la homeostasis del  $\text{K}^+$  y el estricto control que el organismo debe realizar sobre la misma (Guyton, Hall, 2000), pudiera ser que las diferencias entre los diferentes estudios pudieran estar relacionadas con factores tales como la dieta (Costill, 1977), el clima (Knochel, 1977), el grado de hidratación, la intensidad y la duración del ejercicio (García, Rojo, 1992), etc, y que fueran consecuencia simplemente del mantenimiento de la homeostasis del  $\text{K}^+$  por parte del riñón, dado que las concentraciones plasmáticas del mismo han permanecido dentro del rango de normalidad en todos los casos, tanto antes como después del ejercicio.

Así, por ejemplo, una disminución de la ingesta de  $\text{K}^+$  con la dieta no sólo provocará una disminución de su excreción urinaria durante el esfuerzo, a pesar del aumento de las concentraciones plasmáticas de aldosterona, sino también una disminución de la propia diuresis (Costill, 1977). Del mismo modo, la excreción urinaria de  $\text{K}^+$  será menor si el ejercicio se realiza en ambientes cálidos que si se realiza en ambientes fríos, quizás por el déficit corporal de  $\text{K}^+$  que puede llegar a existir en el primer caso (Knochel, 1977).

Durante el ejercicio físico, la tendencia al aumento de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  y a la excreción de  $\text{K}^+$  está mediada por varios mecanismos, entre los que el sistema nervioso simpático juega un papel importante (Castenfors, 1967a; Castenfors, 1967b). Así, el aumento del tono simpático renal estimulará a los receptores  $\alpha 1$ -adrenérgicos, los cuales inducirán una vasoconstricción arteriolar que disminuirá el FSR y la TFG, y también a los receptores  $\beta 1$ -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares, los cuales activarán, a su vez, al sistema renina-angiotensina-aldosterona, siendo éste el principal mecanismo responsable del aumento de la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  durante el ejercicio físico (García, Rojo, 1992).

Estudios llevados a cabo por Bozovic y Castenfors (1967a); Bozovic y Castenfors (1967b); Collier, Keddie y Robinson (1975); y Costill (1977),

demuestran que las actividades de la renina plasmática y la aldosterona se encuentran muy elevadas durante el ejercicio intenso y/o prolongado. Según la duración del ejercicio, la aldosterona puede estar elevada durante varias horas o días, aunque el máximo de actividad de la renina se alcanza poco después de terminar el ejercicio (Bozovic, Castenfors, 1967a).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona aumentará la reabsorción tubular de agua,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , y la excreción de  $\text{K}^+$ , a través de un mecanismo rápido y otro lento:

El mecanismo rápido actuará indirectamente, a través de la disminución de la TFG producida por la vasoconstricción de la arteriola aferente; y 2) directamente, al estimular los receptores  $\alpha 1$  de las células del TCP y de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, los cuales aumentarán la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  (Guyton, Hall, 2000).

El mecanismo lento, por su parte, implica el aumento de la secreción de aldosterona como consecuencia de la estimulación del sistema renina-angiotensina. La aldosterona puede tardar entre 40-60 minutos en estimular la reabsorción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua, y la secreción de  $\text{K}^+$  en el TCD y colector (García, Rojo, 1992).

A estos mecanismos hay que añadir, además, que la angiotensina II es capaz de estimular directamente en un plazo de 30 y 60 segundos la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a nivel del TCP (García, Rojo, 1992), y que el aumento de la concentración de  $\text{K}^+$  en el líquido extracelular es capaz de estimular directamente su secreción en la porción final del TCD y en el tubo colector cortical (Guyton, Hall, 2000).

Por otra parte, debido a que algunas sustancias transportadas activamente también tienen las características de un transporte con gradiente de tiempo, la disminución de la velocidad de tránsito tubular durante el ejercicio como consecuencia de la disminución de la TFG contribuirá a aumentar la reabsorción del  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ .

La reabsorción de agua,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  se producirá en la mayor parte de la nefrona, de forma y en proporción; sin embargo, diferentes. La secreción de  $\text{K}^+$ , por su parte, se producirá en las partes más distales de la nefrona (Guyton, Hall, 2000).

Así, a nivel del TCP se reabsorbe la mayor parte del agua,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ . La reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  se produce por simple difusión pasiva, si bien acoplada al transporte de otros solutos (transporte activo secundario o cotransporte sodio-glucosa, sodio-aminoácidos, sodio-fosfatos), y/o en intercambio con  $\text{H}^+$  secretados a la luz tubular (contratransporte  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ ). Por el contrario, la salida de  $\text{Na}^+$  de la célula hacia el intersticio renal es un proceso de transporte activo primario, mediado por la bomba  $\text{ATPasa-Na}^+-\text{K}^+$ , que intercambia 3  $\text{Na}^+$  por 2  $\text{K}^+$ . La salida continuada de  $\text{Na}^+$  al intersticio renal peritubular provocará un aumento de osmolaridad que favorecerá, a su vez, el flujo pasivo de agua hacia dicho espacio, y el gradiente de concentración necesario para que el  $\text{Na}^+$  presente en la luz tubular pueda reabsorberse por simple difusión pasiva (Guyton, Hall, 2000).

A nivel de la parte más distal del TCP, la intensa reabsorción de agua y  $\text{Na}^+$  eleva la concentración de  $\text{Cl}^-$  en el líquido tubular, lo cual favorece su difusión paracelular hacia el espacio peritubular; reabsorción favorecida, además, por el gradiente electroquímico transtubular. La salida de  $\text{Cl}^-$  al espacio peritubular se efectúa por simple difusión pasiva o acoplada a la del  $\text{K}^+$  (cotransporte  $\text{Cl}^--\text{K}^+$ ) (Guyton, Hall, 2000).

En cuanto al  $\text{K}^+$ , de forma relativamente constante, alrededor del 65-70 % del  $\text{K}^+$  filtrado se reabsorbe en el TCP, mientras que el 25-30 % lo hace en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, siendo a este nivel cotransportado activamente junto al  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  (Guyton, Hall, 2000).

En este sentido, el cotransportador  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$  reabsorbe desde la luz tubular al interior de la célula 1  $\text{Na}^+$ , 2  $\text{Cl}^-$  y 1  $\text{K}^+$ . La salida del  $\text{Na}^+$  desde el interior de la célula al intersticio renal se efectúa por transporte activo, merced a la bomba  $\text{ATPasa-Na}^+-\text{K}^+$ ; y la del  $\text{Cl}^-$  se realiza por difusión pasiva paracelular

o transcelular, o bien mediante el cotransportador  $\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$  basolateral. La bomba  $\text{ATPasa-Na}^+$ - $\text{K}^+$  de la membrana basolateral mantiene una baja concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y un potencial eléctrico negativo. La liberación de energía a partir de esta bomba es la que permite la escasa concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , lo cual crea el gradiente de concentración y electroquímico favorable para que el  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  penetren por difusión facilitada, y que el  $\text{K}^+$  difunda por transporte activo secundario contra gradiente de concentración. En la vertiente luminal se halla un canal de  $\text{K}^+$  que facilita la salida de este ion a la luz tubular para que, a su vez, sea otra vez reabsorbido por el cotransportador  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $\text{Cl}^-$ . Esta reutilización del  $\text{K}^+$  por el cotransportador es fundamental para establecer una diferencia de potencial luminal positiva que permita incrementar la reabsorción de  $\text{Na}^+$  sin consumo adicional de energía y, además, facilite la reabsorción de cationes divalentes (Guyton, Hall, 2000).

Las alteraciones de la reabsorción de  $\text{K}^+$  en estos segmentos pueden influir sobre su excreción urinaria, aunque la mayor parte de las variaciones cotidianas de la excreción de  $\text{K}^+$  no se deben a los cambios de su reabsorción en el TCP ni en el asa de Henle, sino a cambios de su secreción en el TCD y en los tubos colectores.

En la membrana luminal de la porción gruesa ascendente del asa de Henle existe también un mecanismo de transporte retrógrado de  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}^+$ , el cual actúa de mediador en la reabsorción del  $\text{Na}^+$  y en la secreción de  $\text{H}^+$  (Guyton, Hall, 2000).

A nivel del TCD, las células de este segmento contienen en su membrana luminal un canal para el  $\text{Na}^+$ , el cual se encuentra regulado por la aldosterona, un cotransportador  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$ , y los intercambiadores o contratransportadores  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  y  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$ .

La reabsorción activa de  $\text{Na}^+$ , mediada por la bomba  $\text{ATPasa-Na}^+$ - $\text{K}^+$  basolateral, crea un potencial negativo intraluminal respecto a la vertiente sanguínea que favorece la reabsorción pasiva de  $\text{Cl}^-$ , tanto transcelular, utilizando para ello el cotransportador  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  luminal y el canal de  $\text{Cl}^-$  basolateral, como

paracelular. A su vez, este potencial negativo, junto al elevado contenido intracelular de  $K^+$  que genera la bomba  $ATPasa-Na^+-K^+$ , favorece la secreción de  $K^+$  e  $H^+$  hacia la luz tubular, utilizando para ello el intercambiador  $Na^+-H^+$  y la bomba  $ATPasa-H^+$ . De hecho, este segmento de la nefrona determina de forma importante la secreción neta de  $K^+$  e  $H^+$  (Guyton, Hall, 2000).

De modo característico, la reabsorción de  $Na^+$  es proporcional a la carga del mismo que llega desde los segmentos anteriores de la nefrona, lo cual influye en la secreción de  $K^+$ . Por tanto, a este nivel la aldosterona regula la reabsorción de  $Na^+$ , y de forma indirecta la secreción de  $K^+$  e  $H^+$ .

A nivel del tubo colector, las células principales contienen en la parte luminal un canal epitelial para  $Na^+$ , y otro para el  $K^+$ , así como la bomba  $ATPasa-Na^+-K^+$  basolateral. Por tanto, reabsorben  $Na^+$  y secretan  $K^+$  a la luz tubular, estando regulado este proceso por la aldosterona (Guyton, Hall, 2000).

Aunque no se conoce por completo el mecanismo subyacente, parece ser que en situaciones de acidosis aguda y/o de depleción de  $K^+$  no sólo se produce una reabsorción neta del mismo a nivel de las células intercalares del TCD y tubo colector cortical, sino también una disminución de su secreción. El aumento de la reabsorción se produce merced a la bomba de transporte  $ATPasa-H^+-K^+$ , situada en la membrana luminal, la cual reabsorbe  $K^+$  al mismo tiempo que secreta  $H^+$  hacia la luz tubular. La disminución de la secreción se produce, a su vez, debido a que el aumento agudo de la concentración de  $H^+$  en el líquido extracelular (acidosis) disminuye la actividad de la bomba  $ATPasa-Na^+-K^+$ , la cual disminuye, a su vez, la concentración intracelular de  $K^+$  y, por tanto, su secreción pasiva hacia la luz tubular. Estos mecanismos de ahorro de  $K^+$  son esenciales en casos de depleción extracelular del mismo o si existe una alta concentración de  $H^+$ ; sin embargo, en circunstancias normales desempeñan un papel muy pequeño (Guyton, Hall, 2000).

Así pues, la mayor parte de la regulación cotidiana de la excreción de  $K^+$  se produce en los segmentos finales del TCD y tubo colector cortical, donde según las necesidades del momento puede reabsorberse o secretarse. Cuanto

menores sean las concentraciones extracelulares o mayor sea el grado de acidosis, menor será también el grado de excreción del mismo, por mucho que aumenten los niveles de aldosterona.

El  $K^+$  es el único catión monovalente cuya concentración en orina puede aumentar notablemente. Desde nuestro punto de vista, que el ejercicio físico tienda a aumentar la excreción urinaria de  $K^+$  es un hecho beneficioso, puesto que en combinación con el citrato y a pH de 5,5 - 6,0 actúa como disolvente de las sales de calcio (Giebel, 1987).

Finalmente, en las partes más distales de la nefrona, el ion  $NH_4^+$  se secreta hacia la luz tubular mediante un mecanismo de cotransporte que lo intercambia con  $Na^+$ . Por tanto, la corrección de la acidosis por el ion  $NH_4^+$  también puede contribuir a la disminución de la natriuria durante el ejercicio físico (Guyton, Hall, 2000).

Todos estos mecanismos fisiológicos renales actuando conjuntamente explican que en unas condiciones como las impuestas por el ejercicio físico encontremos unas adaptaciones fisiológicas renales tendentes a la formación de un escaso volumen de orina ácida, con una disminución de excreción de  $Na^+$  y  $Cl^-$ , y un aumento de la excreción de  $K^+$  e  $H^+$ .

Así pues, nuestros resultados orientan en el sentido de que desde el punto de vista cualitativo, el ejercicio físico de alta intensidad y/o larga duración induce una disminución de la excreción de agua,  $Na^+$  y  $Cl^-$ , y un aumento de la excreción de  $K^+$  e  $H^+$ ; sin embargo, desde el punto de vista cuantitativo, la intensidad de dichos cambios puede ser variable entre sujetos, lo cual contribuiría a explicar los resultados contradictorios encontrados por los diferentes autores, y también, junto con el tamaño de las muestras, puede ser la razón por la cual observándose idénticas tendencias, en unos casos son significativas y en otros no.

En otro orden de cosas, se ha sugerido que las personas de raza negra tienen aumentada la excreción urinaria de  $Na^+$  y disminuida la de  $Ca^{++}$  con respecto a los de raza blanca (Modlin, 1967), lo cual les proporcionaría un doble

mecanismo de protección natural contra la formación de cálculos de naturaleza cálcica, ya que a la disminución de la calciuria se añadiría el que el  $\text{Na}^+$  compite con el  $\text{Ca}^{++}$  en su unión con el oxalato, y formaría sales solubles de oxalato de sodio, que son fácilmente eliminadas por la orina.

En este sentido, Rodgers y cols (1994), realizaron un doble estudio casos-control en el que investigaron, entre otros, la excreción en orina de 24 horas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ , en controles (sedentarios) y corredores de maratón sudafricanos de raza negra, y las compararon con los controles y corredores de raza blanca. En sus resultados, no encontraron una mayor excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  ni en controles ni en corredores negros con respecto a los blancos, aunque sí pudieron comprobar una menor excreción de  $\text{Ca}^{++}$  en controles y corredores negros con respecto a los blancos. Para estos autores, las mayores tasas de excreción de  $\text{Na}^+$  encontradas por Modlin (1967), podrían indicar sólo un aumento de la ingesta diaria del mismo, ya que el contenido de  $\text{Na}^+$  del compartimiento extracelular está regulado de forma muy estricta (Guyton, Hall, 2000), y, por tanto, no existiría una verdadera diferencia racial en la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$ .

A pesar de que en su trabajo, Rodgers y cols (1994), sólo estudiaron la existencia de diferencias interraciales, y no investigaron la posible existencia de diferencias significativas entre controles y corredores en relación con la excreción urinaria total de  $\text{Na}^+$ , sus resultados mostraron una tendencia a la disminución de  $\text{Na}^+$  en los corredores blancos con respecto a sus controles, mientras que en los negros ocurría lo contrario, es decir, los corredores mostraron una mayor excreción de  $\text{Na}^+$  que los controles. Al cabo de tres semanas, las tendencias en los corredores se habían invertido, de tal forma que la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  en los corredores blancos era mayor que el día del esfuerzo, mientras que en los corredores negros era menor.

#### 5.4.- MODIFICACIONES URINARIAS DE LA CREATININA.

Tras el ejercicio, nuestros resultados han mostrado un aumento significativo del valor medio de la creatininuria postejercicio (muestra 2) en relación con el existente antes del ejercicio (muestra 1); sin embargo, la creatininuria existente a las 24 horas postejercicio (muestra 4) ya no mostraba diferencias estadísticamente significativas con la existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios urinarios de la creatinina se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

En la literatura solamente hemos encontrado dos trabajos que hicieran mención de las modificaciones inducidas por el ejercicio físico sobre la excreción urinaria de creatinina.

Así, Irving y cols (1986a), comunican un aumento del aclaramiento y de la excreción urinaria de creatinina a los 3 días de haber corrido una maratón.

Posteriormente, Esteve (2001), encontró un aumento significativo de la creatininuria postejercicio en el grupo control, en tanto que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis la tendencia al aumento encontrada no fue significativa.

Nuestros resultados concuerdan, pues, con el de estos autores.

Recordemos que la creatinina es una sustancia de desecho del metabolismo, que en condiciones normales es filtrada libremente y que prácticamente no se reabsorbe a nivel tubular, motivo por el que en la práctica toda la creatinina filtrada es excretada por la orina (Guyton, Hall, 2000).

Si el ejercicio físico induce modificaciones en la hemodinámica renal, en el sentido de que disminuye el FSR y la TFG, lo lógico es que también disminuya la tasa de filtración de la creatinina, lo cual contribuiría a explicar el aumento de la creatininemia postejercicio observado en nuestro trabajo. Sin embargo, un aumento de la fracción de filtración, merced a la mayor vasoconstricción de la arteriola eferente, asociado a una elevada tasa de

reabsorción de agua en los diferentes segmentos de la nefrona, harán que la concentración urinaria de creatinina pueda aumentar, a pesar de la disminución del FSR y de la TFG, todo lo cual explicaría nuestros resultados y el de otros autores. Así, el que un soluto llegue o no a concentrarse en el líquido tubular va a depender de su tasa de filtración, de la fracción de filtración, y del grado relativo de reabsorción de ese soluto con respecto a la reabsorción de agua. Si se reabsorbe un gran porcentaje de agua, la concentración del soluto aumentará, por el contrario, si se reabsorbe poca agua la orina estará más diluida.

Este puede ser un ejemplo claro de cómo la disminución de la excreción total de un soluto puede acompañarse, paradójicamente, de un aumento de su concentración; y de como disminuyendo la excreción urinaria total de una sustancia, el riesgo litógeno puede aumentar. Por tanto, los estudios realizados en orina de 24 horas soslayan las modificaciones puntuales de excreción que puedan producirse como consecuencia de cualquier estímulo o circunstancia, como puede ser la realización de un ejercicio físico.

#### 5.5.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL OXALATO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados han mostrado un aumento significativo de la oxaluria. Sin embargo el valor medio de la muestra 3 (12 horas postejercicio) ya no ha mostrado diferencias significativas con el valor medio de las muestras preejercicio.

En la literatura hemos encontrado muy pocos trabajos en los que se relacionen los niveles de oxaluria con el ejercicio físico.

Así, Shakhae y cols (1987), y Sriboonlue y cols (1996), encontraron un aumento significativo de la concentración de oxalato en las orinas postejercicio. En ambos trabajos, dicho aumento fue atribuido a la disminución del volumen urinario producido como consecuencia del ejercicio realizado.

Esteve (2001), por el contrario, encontró una disminución significativa de la concentración urinaria de oxalato en todos los sujetos de su estudio, tanto

en los que tenían antecedentes de nefrolitiasis como en los que carecían de ellos. Es importante resaltar, sin embargo, que en este trabajo el valor medio preejercicio de la concentración urinaria de oxalato estaba elevado por encima del rango de normalidad en todos los grupos y subgrupos de estudio, y que lo que ocurrió fue que se normalizaron al finalizar el ejercicio. En nuestro trabajo, sin embargo, y a pesar del aumento de oxaluria detectado, los sujetos han mantenido las concentraciones urinarias de oxalato dentro del rango de normalidad en todo momento, por lo que en ningún momento podemos hablar de la existencia de hiperoxaluria. Recordemos, además, que en el trabajo de Esteve (2001), no se controló la intensidad real del ejercicio realizado, ni tampoco la dieta preejercicio seguida por los sujetos de su estudio, factores que nosotros sí hemos controlado.

A la vista de sus resultados, Esteve (2001) concluyó diciendo que el ejercicio físico de resistencia puede no sólo disminuir las oxalurias sino, incluso, normalizar aquellas que se encuentran elevadas por encima del rango de normalidad, con independencia de la causa de dicho aumento. Nosotros, a tenor de nuestros resultados, no podemos ratificar la primera parte de esa conclusión, aunque sí coincidimos con Esteve (2001) en que tras la realización de un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración oxalurias se encuentran dentro del rango de normalidad.

Nuestros resultados, como en su día los de Esteve (2001), son de una gran importancia clínica, sobretudo si tenemos en cuenta la importancia relativa que los diferentes autores conceden a la hiperoxaluria como factor de riesgo de la nefrolitiasis.

Así, para Meyer y Smith (1975a), la hiperoxaluria es el mayor y más importante factor de riesgo litógeno. La investigación del producto de actividad del oxalato cálcico cuando existe hiperoxaluria demuestra que es mucho mayor que cuando existe hipercalcemia.

Para Pinto (1993e), cuando existe hiperoxaluria la orina contiene constantes de actividad de oxalato cálcico siempre mayores que las de su

constante o producto de formación (K<sub>pf</sub>). Además, los aumentos de la oxaluria ocasionan cristalurina con más facilidad que los aumentos de la calciuria.

En la nucleación de los cálculos de oxalato cálcico, el nivel de oxaluria es 10 veces más importante que la cantidad de Ca<sup>++</sup>, fosfato, o ácido úrico que pueda existir en la orina (Pinto, 1993d). A pH neutro o alcalino, la solubilidad del oxalato cálcico en la orina es de tan sólo 0,67 mg / dl, por lo que puede precipitar y alterar la luz de los túbulos renales y las uniones intercelulares, ocasionando la muerte de células próximas al lugar donde ocurre la cristalización (Elliot, 1983).

En relación con la excreción renal del oxalato, el organismo humano no lo metaboliza, por lo que una vez formado, circula por el plasma y se elimina fundamentalmente por vía renal. Tal y como ya se ha comentado, en condiciones normales el oxalato es filtrado por el glomérulo, reabsorbido y, posteriormente, secretado por el túbulo. Su aclaramiento oscila entre 101 y 217 ml / min, y el cociente oxalato / creatinina en condiciones normales oscila entre 1,33-2,9; lo cual sugiere que el aclaramiento de oxalato es mayor que el de la creatinina, para lo cual debe existir una secreción tubular neta además del proceso de filtración (Williams, Johnson, Smith, 1971). Estos autores observaron, además, una excreción de oxalato 2,3 veces mayor que la de la inulina, confirmando así la importancia de la secreción tubular.

Para Pinto (1993e), el cociente de aclaramiento oxalato / creatinina tiene un valor de alrededor de 1,5. Nuestro laboratorio proporciona un rango de normalidad para este cociente que oscila entre 0,02 y 0,03. Estas diferencias podrían explicarse a partir del tipo de unidades (mg / dl vs mmol / l) y/o del tipo de muestra (orina fraccionada vs orina de 24 horas) utilizadas para la determinación de las concentraciones urinarias de oxalato y creatinina, a partir de las cuales se ha calculado el cociente.

Por otra parte, y aunque la reabsorción de oxalato por el túbulo renal es poco significativa (Pinto, 1993e), en modelos experimentales se ha podido constatar que el transporte de oxalato a nivel de las células tubulares se realiza a

través de la membrana apical, mediante su intercambio con el  $\text{Cl}^-$  (Karniski, Aronson, 1987), y de la membrana basolateral a través del intercambio con bicarbonato y sulfato (Kuo, Aronson, 1988).

Nuestros resultados son absolutamente opuestos a los encontrados por Esteve (2001) y, por tanto, las causas que él adujo para explicar sus resultados (disminución de la tasa de filtración y de la secreción de oxalato) únicamente pueden aplicarse a los nuestros si dicha disminución de la tasa de filtración y de la secreción de oxalato se asocia a un aumento de la fracción de filtración. No sabemos con certeza por qué los sujetos de nuestro estudio han aumentado la oxaluria inmediatamente después del ejercicio, aunque se nos ocurren tres posibles razones: 1) durante el ejercicio físico se habría producido un aumento de actividad de la deshidrogenasa, enzima que transforma el ácido glioxílico en ácido oxálico. Dicha enzima posee como substrato natural al ácido láctico (Banner, Rosaki, 1967; Pinto, 1993), cuya concentración en los diferentes compartimentos del organismo está aumentada cuando se trabaja a una intensidad equivalente a la del  $\text{VT}_2$ . Por tanto, en estas condiciones no puede descartarse una mayor síntesis de ácido oxálico, la cual se acompañaría de un aumento de su excreción renal; 2) un aumento de la fracción de filtración. Los ejercicios físicos de alta intensidad y larga duración comportan cambios hemodinámicos a nivel renal que se traducen en una disminución del FSR y de la TFG; sin embargo, la disminución del FSR es proporcionalmente mayor que la de la TFG por lo que aumenta la fracción de filtración. El resultado es un aumento de la concentración de la sustancia filtrada en la orina formada, a pesar de los cambios hemodinámicos sufridos; y 3) un aumento relativo de la secreción tubular de oxalato. En este sentido, los cocientes oxalato / creatinina anterior (muestra 1) e inmediatamente posterior a la realización del ejercicio (muestra 2), aunque no han sufrido cambios significativos, sí que han mostrado una tendencia hacia el aumento, lo cual apuntaría en el sentido de que la secreción tubular de oxalato también habría aumentado. Apoya esta hipótesis el hecho de que, como en el caso de la oxaluria, y también al contrario de lo ocurrido en el trabajo de

Esteve (2001), la creatininuria de los sujetos de nuestro estudio ha aumentado significativamente después del ejercicio, lo cual es indicativo de un aumento de la fracción de filtración.

Finalmente, y debido a la propia fisiología renal del oxalato (Pinto, 1993e), no creemos que el aumento de las concentraciones urinarias de oxalato hayan sido debidas a una disminución de su reabsorción, a pesar de los datos experimentales encontrados por Karniski, y Aronson (1987), y por Kuo y Aronson (1988).

#### 5.6.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL CALCIO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados han mostrado una disminución altamente significativa de la calciuria postejercicio (muestra 2) en relación con la existente antes del ejercicio (muestra 1), y que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se ha producido un aumento altamente significativo con respecto a los valores de las muestras 1 y 2. Dicho aumento ya no era estadísticamente significativo pasadas otras 12 horas (muestra 4).

En la literatura se han descrito desde aumentos hasta disminuciones, e incluso ausencias de cambios significativos de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  en relación con el ejercicio físico (García, Rojo, 1992).

En este sentido, Lijnen y cols (1988), encontraron que tras una carrera de maratón, la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  había disminuido hasta un 85 % respecto a los valores de reposo, con un retorno a los valores basales 12 horas después de finalizada la carrera.

Poortmans (1984), por su parte, encontró una disminución de la excreción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  y fosfatos, tras una carrera de 20 km.

McDonald y cols (1985), y Rodgers y cols (1992), por el contrario, tras una maratón encontraron un aumento de las tasas de excreción de  $\text{Ca}^{++}$  en orina de 24 horas; sin embargo, este efecto no fue aparente en corredores negros,

donde tras correr la maratón la calciuria en orina de 24 horas no aumentó de manera significativa (Rodgers y cols; 1992).

En relación con la influencia racial sobre la calciuria, los negros sudafricanos tienen relativamente bajas tasas de excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  (Modlin, 1967). En su estudio, Rodgers y cols (1992), pudieron comprobar, además de que no aumentaba la calciuria postesfuerzo, que los controles y corredores de raza negra tenían calciurias más bajas que sus respectivos de raza blanca. Para estos autores existían tres posibles explicaciones que justificaran las bajas e inalterables tasas de excreción de  $\text{Ca}^{++}$  en los corredores negros: 1) que la recogida de la orina de 24 horas no fuera correcta; 2) que existieran diferencias dietéticas entre grupos raciales; y 3) que existieran verdaderas diferencias raciales en el metabolismo del  $\text{Ca}^{++}$ , posiblemente secundarias a las diferentes respuestas del hueso a la carga impuesta por la carrera. En este sentido, postularon que la menor excreción de  $\text{Ca}^{++}$  era debida a una menor reabsorción ósea en respuesta a la carga cíclica que suponía la carrera (Rodgers y cols, 1992). Para estos autores, la menor excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  era indicativa de un menor riesgo de nefrolitiasis en las personas de raza negra.

A pesar de que en este caso Rodgers y cols (1992), tampoco investigaron la posible existencia de diferencias significativas en la excreción urinaria total de  $\text{Ca}^{++}$  entre controles y corredores, sus resultados mostraron una tendencia en los blancos al aumento de la eliminación de  $\text{Ca}^{++}$  en los corredores respecto a sus respectivos controles, mientras que en los negros ocurría lo contrario, es decir, los corredores mostraron una menor excreción de  $\text{Ca}^{++}$  que los controles. Al cabo de tres semanas, las tendencias en los corredores se habían invertido, de tal forma que la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  en los corredores blancos era menor que el día del esfuerzo, mientras que en los corredores negros era mayor.

En el trabajo de Sakhae y cols (1987), aunque por las características del ejercicio estos autores esperaban un aumento de la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  y de ácido úrico, debido a la acidosis metabólica y a la degradación de los tejidos,

aparentemente predominó la reabsorción a nivel del TCP. Para estos autores, estos cambios podrían atenuar los efectos litógenos de la acidosis metabólica y la disminución de la diuresis.

Para Ashizama y cols (1997), el ejercicio anaeróbico induce un aumento de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$ . Para estos autores, la posible causa de este aumento de excreción sería la disminución de la reabsorción tubular, debida a la propia acidosis y a la disminución de la PTH; y sería independiente de la activación de los osteoclastos. En efecto, los autores creen que durante este tipo de ejercicios se produce un aumento de la reabsorción ósea no mediada por células, ya que no se ha demostrado la activación de los osteoclastos.

Sriboonlue y cols (1996), también encontraron un aumento en las concentraciones urinarias de calcio después de la realización de un ejercicio en cicloergómetro de una hora de duración.

Finalmente, Esteve (2001), encontró una disminución significativa de la calciuria en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis, en tanto que en el grupo de controles dicha disminución no fue significativa. Además, las concentraciones se mantuvieron dentro del rango de normalidad, tanto antes como después del ejercicio, lo cual concuerda con nuestros resultados.

Tal y como ya se ha comentado, en condiciones normales el  $\text{Ca}^{++}$  iónico se filtra y se reabsorbe, pero no se secreta (Guyton, Hall, 2000). El 60 % de la reabsorción tubular del  $\text{Ca}^{++}$  se realiza en el TCP por un mecanismo de transporte activo, de forma muy similar a como lo hace el  $\text{Na}^+$ , el 40 % se reabsorbe en la rama ascendente del asa de Henle, y el 5-10 % restante es reabsorbido en el TCD (Prats, 1984). Al contrario que en el TCP, la reabsorción a estos niveles está regulada por la acción de la PTH (Ganong, 1990).

Entre los factores que influyen sobre la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$  se encuentran: 1) el grado de vasodilatación renal; 2) la excreción de  $\text{Na}^+$  y la expansión del volumen extracelular; 3) los niveles séricos de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$ ; 4) la excreción de fosfatos; 5) el estado del equilibrio ácido-base; y 6) la acción de la PTH y la calcitonina (Pinto, 1993d; Guyton, Hall, 2000). De esta forma, existen

varios mecanismos fisiológicos que pueden explicar la disminución de la calciuria durante el ejercicio físico.

Así, la realización de un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración producirá una disminución del FSR y de la TFG, como consecuencia de la redistribución circulatoria y de la vasoconstricción renal, lo cual contribuirá, sin duda, a la disminución de la tasa de filtración del  $\text{Ca}^{++}$  y, por tanto, a la disminución de su excreción.

Por otra parte, a nivel del TCP la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  suele ser paralela a la de  $\text{Na}^+$  y agua (Guyton, Hall, 2000). Es bien sabido que la disminución del volumen extracelular aumenta la reabsorción de ciertos electrolitos y sustancias orgánicas a nivel del TCP (Sakhaee y cols, 1987). Por tanto, cuando disminuye el volumen extracelular, fenómeno frecuente durante el ejercicio físico, y aumenta la reabsorción proximal de  $\text{Na}^+$  y agua, también lo hará la de  $\text{Ca}^{++}$ , disminuyendo así su excreción urinaria.

En condiciones normales, altos niveles séricos de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Mg}^{++}$  producen un aumento importante de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$  (Pinto, 1993d). Sin embargo, según nuestros resultados, el aumento significativo de los niveles de calcemia se ha acompañado de una disminución, también significativa, de la calciuria, lo cual sugiere que la primera podría ser, al menos en parte, consecuencia de la segunda.

Otro factor que influye en la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  es la concentración plasmática de fosfatos; de tal forma que cuando ésta aumenta (hiperfosfatemia) también lo hace la secreción de PTH y, por tanto, la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{++}$ , disminuyendo así su excreción urinaria y aumentando la de fosfatos. Por el contrario, cuando disminuye la concentración plasmática de fosfatos (hipofosfatemia) se produce lo contrario (Pinto, 1993d; Guyton, Hall, 2000). Nuestros resultados han mostrado un aumento significativo de las concentraciones séricas de fosfatos, lo cual, al menos teóricamente, podría haber producido algún cambio puntual en la secreción de PTH, lo que hubiera contribuido a la disminución de la calciuria; sin embargo, dicho aumento de las

concentraciones séricas de fosfatos ha coincidido con un aumento de las concentraciones séricas de calcio, lo cual complica bastante un hipotético aumento de secreción de la PTH.

Por otra parte, los cambios en la concentración plasmática de  $H^+$  pueden influir en el grado de unión del  $Ca^{++}$  a las proteínas plasmáticas. Así, en las acidosis disminuye la cantidad de  $Ca^{++}$  unido a las proteínas plasmáticas. Por tanto, puesto que el único calcio filtrable es la fracción de  $Ca^{++}$  libre (Pinto, 1993d), la tasa de filtración del mismo debería estar aumentada. Sin embargo, durante el ejercicio intenso y/o de larga duración este efecto estaría contrarrestado por los cambios hemodinámicos (disminución del FSR y de la TFG), por el aumento de reabsorción de agua,  $Na^+$ , y  $Ca^{++}$  a nivel del TCP, y por el hecho de que, según Guyton y Hall (2000), la propia acidosis metabólica estimula la reabsorción de  $Ca^{++}$  a nivel de los tubos distales, merced a la acción de la ATPasa- $Ca^{++}$ . El resultado es que, a pesar de la emisión de una orina ácida, la excreción urinaria de  $Ca^{++}$  está disminuida.

En relación al papel que haya podido jugar la PTH en todos estos cambios, en condiciones normales el principal estímulo para la secreción de PTH es la disminución de la concentración extracelular de  $Ca^{++}$  iónico, por mínima que ésta sea. El aumento de PTH inducirá un aumento de las concentraciones extracelulares de  $Ca^{++}$  y una disminución de las de fosfatos, que será incluso más rápida que el aumento de las de  $Ca^{++}$ . El aumento del  $Ca^{++}$  extracelular proviene del aumento de la reabsorción ósea y también renal. A nivel renal, la PTH estimula la reabsorción del  $Ca^{++}$ , sobretodo a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, TCD y tubos colectores, aunque no en el TCP, donde el  $Ca^{++}$  se reabsorbe fundamentalmente siguiendo al  $Na^+$  y al agua (Guyton, Hall, 2000).

Por otra parte, altos niveles de PTH, además de estimular la reabsorción renal de  $Ca^{++}$ , estimulan la reabsorción de  $Mg^{++}$  e  $H^+$ , y disminuyen la reabsorción de fosfatos,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $CO_3H$ , y aminoácidos, fundamentalmente a nivel del TCP (Pinto, 1993d; Guyton, Hall, 2000).

Por tanto, dado que nuestros resultados, como en su día los de Esteve (2001), no se parecen a los que supuestamente hubiera producido la PTH, todo apunta que la PTH jugaría un papel secundario en la disminución de la excreción urinaria de  $\text{Ca}^{++}$  inducida por el ejercicio, y que ésta sería debida, sobretodo, a la disminución de la TFG, al aumento de su reabsorción a nivel del TCP, conjuntamente con el agua y el  $\text{Na}^+$ , y a su intercambio con los  $\text{H}^+$ , merced a la bomba ATPasa- $\text{Ca}^{++}$ .

El aumento de la calciuria producido en las horas siguientes a la finalización del ejercicio sería consecuencia, a su vez, y entre otros, de la desaparición de las adaptaciones renales que en su momento hicieron posible la disminución de la calciuria, ya que el aumento de la calciuria detectado a las 12 horas postejercicio (muestra 3) ha ido asociado a una significativa disminución de la calcemia.

No obstante lo anterior, Ljunghall y cols (1986), dicen que el ejercicio prolongado de baja intensidad aumenta los niveles séricos de PTH al cabo de la primera hora de ejercicio, manteniéndose elevados hasta la finalización del mismo. Los autores atribuyen dicho aumento a la disminución de los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  iónico, a pesar de que las concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  total pueden estar aumentadas. La disminución del  $\text{Ca}^{++}$  iónico se produciría como consecuencia de un aumento de su unión a las proteínas plasmáticas, sin excluir una redistribución compartimental.

La importancia de la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  producida durante el ejercicio se pone de manifiesto en el comportamiento del cociente calcio / creatinina, el cual ha mostrado una disminución significativa tras el ejercicio. Dicho cociente que presentaba unos valores situados dentro del rango de normalidad al comienzo del ejercicio se ha situado por debajo del límite inferior de aquel una vez finalizado éste.

El cociente calcio / creatinina se utiliza habitualmente en clínica para diferenciar el tipo de calciurias. Así, se halla elevado en las hipercalciurias renal y reabsortiva; y sobrepasa el valor de 0,2 cuando se administra una sobrecarga

oral de 1 gr de cloruro cálcico en la hipercalciuria absorptiva. Si tras dicha sobrecarga la hipercalciuria no aumenta es que es renal o reabsortiva (Pinto, 1993d).

No obstante lo anterior, y en relación con la liberación de PTH durante el ejercicio físico, han sido descritos pequeños aumentos de su liberación durante los ejercicios de larga duración, asociándose los mismos, no a una disminución del  $\text{Ca}^{++}$  plasmático, sino a un incremento de la descarga  $\beta$ -adrenérgica. En otros estudios, por el contrario, no se han observado variaciones de la PTH, lo cual se ha explicado diciendo que el estímulo adrenérgico que haría aumentar la PTH estaría contrarrestado por el aumento de la fracción de  $\text{Ca}^{++}$  libre, secundario a la acidosis metabólica que lo liberaría de su unión a los complejos (Fernández, Diego, Fernández, 1992).

#### 5.7.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL FOSFATO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados han mostrado un aumento altamente significativo del valor medio de la fosfaturia. El valor de la fosfaturia ha ido aumentando hasta las 12 horas postejercicio (muestra 3), existiendo en este momento diferencias altamente significativas ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; sin embargo, de las 12 a las 24 horas postejercicio (muestra 4) la fosfaturia ha sufrido una disminución de tal magnitud que su valor ya no era significativamente diferente al existente antes del ejercicio (muestra 1).

Los valores medios de la fosfaturia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante la mayor parte del estudio; sin embargo, el valor existente a las 12 horas postejercicio (muestra 3) estaba claramente por encima del límite superior de normalidad.

En relación con la excreción urinaria de fosfato tras el ejercicio físico, nuestros resultados no concuerdan con los de la mayoría de autores.

Así, Refsum y Stromme (1975), encontraron una disminución de la excreción urinaria de fosfatos, asociada a una disminución de la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$ , urea, y cloruros.

Poortmans (1984), por su parte, encontró una disminución de la excreción urinaria de fosfatos tras una carrera de 20 km.

Sakhaee y cols (1987), por el contrario, encontraron un aumento substancial de las concentraciones urinarias de  $\text{Ca}^{++}$  y fosfatos.

Finalmente, Esteve (2001), no sólo no encontró cambios significativos en las concentraciones urinarias de fosfatos, sino que los diferentes grupos de estudio de su trabajo mostraron tendencias opuestas. Así, mientras el grupo control mostró una tendencia no significativa hacia el aumento de las concentraciones urinarias de fosfato, el grupo con antecedentes de nefrolitiasis mostró la tendencia opuesta. No obstante lo anterior, cabe destacar que el valor de las fosfaturias de todos los grupos de su estudio permanecieron por encima del límite superior del rango de normalidad, tanto antes como después del ejercicio, lo que fue atribuido por el autor a los fosfatos ingeridos por los sujetos a través de la dieta, la cual, como se recordará, no fue controlada.

En condiciones normales, la excreción de fosfatos por los riñones está controlada fundamentalmente por un mecanismo de exceso de flujo. Esto es debido a que los túbulos renales tienen un transporte máximo de reabsorción de fosfato de alrededor de 0,1 mmol / min. Cuando la cantidad de fosfato presente en el filtrado glomerular es inferior a esta concentración, se reabsorbe todo el fosfato filtrado, mientras que cuando es superior, el exceso se excreta. Por tanto, el fosfato comienza a aparecer en la orina cuando su concentración en el líquido extracelular supera un umbral que oscila alrededor de 0,8 mmol / l, equivalente a una sobrecarga tubular de fosfato de 0,1 mmol / min, siempre que la TFG sea de 125 ml / min. Este mecanismo de adaptación renal es independiente de la PTH y muy eficiente, siempre que la sobrecarga de fosfatos no sea masiva. Así, una elevación de la ingesta de fosfatos 2-3 veces lo normal no produce hiperfosfatemia (Torres, 2000).

Así pues, la excreción renal de fosfato está estrechamente ligada a su ingesta. Como muchas personas, entre las que se incluyen los deportistas con altos requerimientos energéticos, suelen ingerir grandes cantidades de fosfato a través de los productos lácteos y de la carne, no es extraño que su concentración de fosfatos se encuentre por encima de 1 mmol / l, nivel que conlleva una excreción urinaria continua y aumentada. Sin embargo, los sujetos de nuestro estudio mantuvieron los niveles de fosfatemia y fosfaturia dentro del rango de normalidad durante todo el estudio, a excepción del aumento puntual de la fosfaturia detectado a las 12 horas postejercicio (muestra 3); aumento que ha coincidido con una disminución de la fosfatemia hasta valores sin diferencias estadísticamente significativas con los observados inmediatamente antes del ejercicio (muestra 1). Por tanto, todos los cambios sufridos por la fosfatemia y la fosfaturia durante y en las 12 horas siguientes a la realización del ejercicio son achacables en principio a la acción del propio ejercicio y no a la ingesta.

Tal y como ya se ha comentado anteriormente, aumentos concomitantes de la calcemia y de la fosfatemia deberían descartar que los aumentos de la fosfaturia fueran debidos a un aumento de las concentraciones séricas de PTH. Si esto fuera así, los aumentos de la fosfaturia deberían acompañarse de disminuciones de la fosfatemia, además del consabido aumento de la calcemia y disminución de la calciuria (Guyton, Hall, 2000), lo que no es el caso.

Finalmente, una posibilidad que podría explicar las modificaciones inducidas por el ejercicio físico sobre las concentraciones urinarias de fosfatos, podría ser el equilibrio ácido-base y la capacidad amortiguadora del organismo. Así, mientras exista un exceso de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  en el líquido tubular, la mayor parte de los  $\text{H}^+$  secretados se combinarán con el  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ; sin embargo, cuando todo el  $\text{CO}_3\text{H}^-$  haya sido ya reabsorbido, el exceso de  $\text{H}^+$  puede combinarse con el ion fosfato divalente ( $\text{HPO}_4^-$ ) y con otros amortiguadores tubulares. Una vez que los  $\text{H}^+$  se hayan combinado con el ion fosfato divalente ( $\text{HPO}_4^-$ ) para formar ion fosfato monovalente ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), éste se excretará en forma de sal de fosfato

monosódico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), transportando así el exceso de  $\text{H}^+$  (Pinto, 1993d), y aumentando la fosfaturia. Por tanto, los ejercicios físicos asociados a una alta producción de cargas ácidas pueden tener aumentada la excreción renal de fosfatos.

El  $\text{CO}_3\text{H}^-$  no ha sido parámetro de estudio en este trabajo; sin embargo, los sujetos de estudio han estado realizando un ejercicio físico desde el minuto 1 al 90 a una intensidad de trabajo capaz de llevar al límite la capacidad tamponadora del organismo. En nuestra opinión se trata, pues, de un ejercicio de una duración e intensidad lo suficientemente altas como para haber agotado las reservas renales de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , lo cual habrá obligado al riñón a utilizar otros sistemas tampón para neutralizar y eliminar el exceso de  $\text{H}^+$ . Un hecho que apoya esta hipótesis es que en las 12 horas siguientes a la finalización del ejercicio el pH urinario ha seguido bajando, mientras que la fosfaturia ha seguido aumentando.

En cualquier caso, y tal como ya apuntó Esteve (2001), un aumento de la fosfaturia secundaria a una acidosis metabólica vería contrarrestado el potencial efecto favorecedor de la formación de cálculos puros o mixtos de fosfato cálcico por la disminución del pH urinario, el cual sería muy poco favorable para la nucleación de las sales de fosfato (García, García, Ribas, 1999b).

#### 5.8.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL ACIDO ÚRICO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados no han mostrado cambios significativos entre el valor medio de la uricosuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien la tendencia ha sido a disminuir. Sin embargo, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado que se había producido un aumento altamente significativo ( $p < 0,005$ ) con respecto a los valores de las muestras 1 y 2, aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Al igual que ha ocurrido con otros parámetros, los valores medios de la uricosuria se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante la mayor parte del estudio; sin embargo, el valor observado a las 12 horas postejercicio (muestra 3) estaba claramente elevado por encima del límite superior de la normalidad.

En principio, nuestros resultados no se oponen a los encontrados por otros autores en sus trabajos.

Así, Giebel (1987), encontró una disminución de la excreción urinaria de ácido úrico tras la realización de un ejercicio físico.

Sakhaee y cols (1987), también encontraron una disminución de la excreción de ácido úrico en orina de 6 horas tras la realización de un ejercicio físico, además de una disminución de la excreción renal total de calcio, fosfato, y sodio.

Esteve (2001), por su parte, también encontró una tendencia no significativa hacia la disminución de la uricosuria, tanto en el grupo control como en el grupo de sujetos con antecedentes de nefrolitiasis, aunque con un matiz quizás importante desde el punto de vista clínico, como es el que los sujetos con antecedentes de nefrolitiasis, que tenían la uricosuria por encima del rango de normalidad antes de la realización del ejercicio, la normalizaron al finalizar éste, a pesar de la falta de significación estadística del cambio producido.

En condiciones normales, la eliminación del ácido úrico por el riñón se realiza a través de un complejo proceso de filtración, reabsorción y secreción. En el glomérulo renal se filtra la totalidad del ácido úrico libre. En la zona inicial del TCP se reabsorbe hasta el 98 % del ácido úrico filtrado, para ser posteriormente secretado entre un 50 y un 85 % un poco más distalmente en el mismo TCP. Una segunda reabsorción vuelve a tener lugar en el TCD, y quizás también en la zona más distal del TCP; siendo la denominada reabsorción postsecreción, cuya realidad queda demostrada por la presencia en la orina de 24 horas de sujetos normales de sólo un 12 % del ácido úrico filtrado. Así, la

cantidad de ácido úrico que se excreta por la orina depende del filtrado glomerular, de la reabsorción y secreción tubular proximal, y de la reabsorción postsecreción o tubular distal (Espinós y cols, 1988).

Nuestros resultados orientarían a pensar que los cambios hemodinámicos sufridos por el riñón durante el ejercicio físico han provocado una disminución de la tasa de filtración glomerular de ácido úrico, si no fuera porque otras sustancias que prácticamente se eliminan en su totalidad una vez filtradas, tales como el oxalato y la creatinina, han aumentado significativamente su concentración en la orina postejercicio (muestra 2), lo cual apunta hacia un aumento de la fracción de filtración. Por tanto, es muy posible que la concentración urinaria de ácido úrico postejercicio no haya sido debida tanto a los cambios sufridos en la hemodinámica renal como a los cambios sufridos en la absorción y en la secreción tubular.

El restablecimiento del FSR y de la TFG en las horas siguientes a la finalización del ejercicio explicaría el aumento de la uricosuria observado a las 12 horas postejercicio (muestra 3), aún a expensas de una disminución de la fracción de filtración.

Goto, Ito y Mikami (1989), realizaron un trabajo en el que estudiaron el transporte bidireccional del ácido úrico en un grupo de sujetos varones sanos, tras la realización de un ejercicio agotador en treadmill, de 10 minutos de duración. En sus resultados pudieron ver que la filtración glomerular disminuyó sólo hasta el tercer minuto postejercicio, que la reabsorción a nivel del TCP no se afectó sustancialmente, que la secreción tubular disminuyó a los 30 minutos y a la hora después del ejercicio, y que la reabsorción postsecreción se afectó igual que la secreción. Sin embargo, el ejercicio realizado por los sujetos de este estudio es muy diferente al realizado por los sujetos del nuestro, por lo que los resultados difícilmente pueden ser comparables.

A pesar de las disminuciones en la excreción urinaria de ácido úrico que puedan producirse, y aunque no ha sido nuestro caso, los resultados de otros autores (Esteve, 2001), indican que tras el ejercicio físico los valores del pH

urinario pueden llegar a descender por debajo de 5,4 e incluso de 5,35, lo cual hace que la orina pueda estar sobresaturada de ácido úrico no disociado, incluso sin hiperuricosuria. Esta circunstancia podría explicar la formación de cálculos de ácido úrico con cifras de excreción urinaria normales de este ácido (Coe, Favus, 1989; Barredá, Ara, 2000); sin embargo, Giebel (1987), comunica a este respecto que durante el ejercicio físico aumenta la excreción de uromucoide úrico u otras proteínas que aumentarían 2-3 veces la solubilidad del ácido úrico, con lo que a la disminución de la excreción se asociaría un aumento de la solubilidad del mismo. En este sentido, Grases y cols (1999), comunican que la mucina, en concentraciones superiores a los 0,5 mg/l, es la sustancia con mayor acción inhibitoria de la cristalización del ácido úrico.

Así pues, aunque el ejercicio físico tienda a disminuir las concentraciones urinarias de ácido úrico, la disminución concomitante del pH urinario hasta valores en los que está favorecida su precipitación hace que la disminución del riesgo litógeno de cálculos puros de ácido úrico sea muy relativa; si bien sobre el papel, la nucleación heterogénea de las sales de oxalato cálcico sobre las de ácido úrico sí podría verse aumentada, debido a la asociación entre la disminución del pH y al aumento de la concentración urinaria de oxalato.

#### 5.9.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL CITRATO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados no han mostrado diferencias significativas entre la citraturia postejercicio (muestra 2) y la citraturia preejercicio (muestra 1); si bien hemos observado una tendencia al aumento de la misma. A las 12 horas postejercicio (muestra 3), sin embargo, hemos observado un aumento altamente significativo de la misma con respecto a los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

Los valores medios de la citraturia se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

En su trabajo, Esteve (2001), encontró una disminución significativa de la excreción urinaria de citrato en el grupo control, mientras que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis la tendencia a la disminución no fue significativa. En cualquier caso, también los resultados de su estudio mostraron unos valores de citraturia dentro del rango de normalidad, tanto antes como después del ejercicio.

A nivel renal, el glomérulo filtra libremente el citrato. Alrededor de 2/3 del citrato filtrado es reabsorbido a nivel del TCP, el cual participa en un doble proceso de absorción y secreción (Pinto, 1993g). Existen algunos datos que apuntan la posibilidad de que exista también una secreción de citrato en el TCD (Rapado, 1992).

Para Pinto (1993g), tres son los factores que determinan la existencia de absorción o secreción de citrato a nivel tubular: 1) la concentración de citrato en el túbulo; 2) el pH del líquido tubular; y 3) la concentración de citrato en el plasma.

1) El aumento de la concentración de citrato en el túbulo renal estimula la reabsorción del mismo. En principio, el ejercicio físico no es el estímulo idóneo para aumentar las concentraciones intratubulares de citrato, ya que las modificaciones hemodinámicas que induce, traducidas en una disminución del FSR y de la TFG, lo que deben hacer es disminuir la concentración intratubular de citrato; sin embargo, si la disminución del FSR es proporcionalmente mayor que la de la TFG, entonces aumentará la fracción de filtración, lo cual comportará un aumento de las concentraciones intratubulares de citrato.

2) La disminución del pH del líquido tubular aumenta la reabsorción del citrato. En efecto, a pH plasmático (7,4) el citrato se encuentra completamente ionizado y no se reabsorbe; sin embargo, a pH de 6,7 o inferiores, la mayoría del citrato se encuentra formando sales sódicas que son reabsorbidas activamente por un mecanismo de cotransporte sodio-dependiente

(Pinto, 1993g). Por tanto, cuanto menor sea el pH urinario, mayor será la reabsorción del citrato filtrado.

En este sentido, el estudio de Sakhaee y cols (1987) mostró una disminución significativa de la citraturia tras el ejercicio, que los autores atribuyeron a la acidosis metabólica. Según los autores, la hipocitraturia detectada en este trabajo fue debida a un aumento de su reabsorción tubular.

Para Rapado (1992), la principal causa de disminución del citrato urinario es la acidosis metabólica, la cual reduce la excreción de citrato al aumentar su reabsorción tubular. Por tanto, el valor de la citraturia variará en función del pH de la orina.

Finalmente, Esteve (2001), también atribuyó la disminución de la citraturia al aumento de la reabsorción tubular del citrato filtrado como consecuencia del bajo pH tubular.

En relación con este punto, el pH medio postejercicio (muestra 2) de nuestro estudio ha sido de  $5,95 \pm 0,80$ , bastante superior al del trabajo de Esteve (2001), que fue de  $5,30 \pm 0,40$  en el grupo control, y de  $5,77 \pm 0,80$  en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis, lo cual quizás explicaría una menor tasa de reabsorción tubular y, por tanto, una tendencia al aumento de las concentraciones tubulares a causa de un aumento de la fracción de filtración. Puesto que la intensidad del ejercicio realizado por los sujetos del estudio de Esteve (2001) es poco probable que fuera más alta que la del ejercicio realizado por los sujetos de nuestro estudio, creemos que el menor pH urinario encontrado en su estudio fue debido, fundamentalmente, al mayor grado de deshidratación de los sujetos (2,5 % y 2,7 %, respectivamente).

3) Finalmente, a nivel plasmático, el transporte de citrato está también conectado al del  $\text{Na}^+$ . A pH de 7,4, la cantidad de citrato sódico es muy limitada, debido a que casi todo el citrato está ionizado, motivo por el que se produce una secreción neta que se añade al citrato filtrado libremente. Por tanto, a pH fisiológico el aumento de la concentración plasmática de citrato estimulará la secreción y, en consecuencia, la excreción urinaria de citrato.

Por el contrario, la disminución de la concentración plasmática de citrato disminuirá su excreción urinaria. En este sentido, las disminuciones del pH, como ocurre en la acidosis metabólica, provocan una mayor reabsorción a nivel del TCP y un mayor consumo de citrato a nivel mitocondrial, lo cual provoca hipocitratemia y, por ende, una mayor reabsorción tubular y una menor secreción tubular. El resultado final será un descenso de la citraturia (Pinto, 1993g). Por tanto, el control de la reabsorción depende fundamentalmente del pH del túbulo renal y de la concentración plasmática de citrato.

Así pues, el restablecimiento de la hemodinámica renal, traducido fundamentalmente en un aumento del FSR y de la TFG, y del equilibrio ácido-base en las horas siguientes al ejercicio podría explicar los aumentos de la citraturia detectados hasta la finalización del estudio.

Para finalizar este punto decir que, al contrario de lo que ocurrió en el trabajo de Esteve (2001), el hecho de que la citraturia postejercicio no sólo no haya disminuido sino que incluso hay presentado una tendencia a aumentar hace que no existan razones para que se haya producido una disminución del efecto inhibitor del citrato sobre la cristalización de las sales de oxalato y fosfato cálcico (Meyer, Smith, 1975b; Pak, Nicar, Northcutt, 1982; Kok, Papapoulos, Bijvoet, 1986), sino más bien todo lo contrario; a pesar de que los pH urinarios obtenidos hagan poco probable la cristalización de las segundas, aunque no así de las primeras.

#### 5.10.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL MAGNESIO.

Tras el ejercicio físico, nuestros resultados no han mostrado diferencias significativas entre el valor medio de la magnesiuuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien la tendencia observada ha sido a disminuir. No obstante, a las 12 horas postejercicio (muestra 3) hemos observado un aumento altamente significativo de dicho valor en

relación con los valores de las muestras 1 y 2; aumento que se ha mantenido hasta la finalización del estudio.

En cuanto a los valores medios urinarios de magnesio, éstos se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

En la literatura, los pocos trabajos encontrados que relacionan la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  con la realización de ejercicio físico presentan resultados contrapuestos.

Así, en el trabajo de Giebel (1987), la magnesiuuria aumentó un 30 % durante el ejercicio, y un 260 % 15 horas después de finalizado el mismo, manteniéndose valores altos hasta el 4º día postejercicio. Este autor atribuyó dicho aumento a la acción de las glándulas paratiroides y de la corteza suprarrenal, aunque no explicó la razón de esta última atribución. Quizás, debido a la relación existente entre el metabolismo del  $Ca^{++}$  y del  $Mg^{++}$ , y dado que la llamada “osteoporosis del deportista” se ha relacionado, entre otras, con una disminución de las concentraciones plasmáticas de GnRH, hormonas sexuales y leptina, las cuales actúan sobre el metabolismo óseo (Scientific Committee on Food, 2000), Giebel (1987), se refiriera a una disminución de la PTH y de los andrógenos suprarrenales como forma de explicar el aumento de la excreción urinaria de  $Mg^{++}$ . Puesto que en ausencia de PTH existe una relación opuesta entre la excreción de  $Ca^{++}$  y de  $Mg^{++}$ , durante el esfuerzo aumentaría la excreción de  $Mg^{++}$  y disminuiría la de  $Ca^{++}$  (Giebel, 1987; Pinto, 1993g).

Aunque no la determinó, para este autor la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  debería haberse acompañado de un aumento de la excreción de citrato, el cual tiene su máxima actividad como inhibidor de la litogénesis a  $pH = 6,0$ , impidiendo así la precipitación de oxalato y fosfato; sin embargo, nuestros resultados no coinciden con lo preconizado por Giebel (1987), tal y como ya ha sido expuesto en el apartado correspondiente.

Deuster y cols (1987), por su parte, también encontraron un aumento de la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  tras un ejercicio anaeróbico de alta intensidad, existiendo una correlación positiva entre la excreción de  $Mg^{++}$ , el  $VO_2$ , y las

concentraciones plasmáticas de lactato postejercicio. Estos autores vieron que la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  se normalizaba 24 horas después del ejercicio.

Al contrario que en los casos anteriores, Zamora y cols (1992), comunicaron una disminución de la cantidad de  $Mg^{++}$  eliminado por la orina tras la realización de un ejercicio, aunque; aunque no queda claro si se refieren a la excreción urinaria total o a las concentraciones del mismo.

En este mismo sentido, Pérez (1998), también comunicó que las pérdidas urinarias de  $Mg^{++}$  durante el ejercicio prolongado son menores que en reposo. Para esta autora, el ritmo de excreción urinaria de  $Mg^{++}$  después de una maratón disminuye aproximadamente un 80 %, volviendo a valores incluso más altos que los de antes de la maratón a las 12 horas postejercicio, lo cual se acerca más a nuestros resultados; si bien, en nuestro caso la disminución de la magnesiuuria no fue tan pronunciada.

Finalmente, Esteve (2001), en su estudio encontró un aumento significativo de la concentración urinaria de  $Mg^{++}$  tanto en el grupo control como en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis. Otra diferencia con los resultados de nuestro estudio radica en que en su trabajo las concentraciones urinarias de  $Mg^{++}$  se mantuvieron por encima del rango de normalidad tanto antes como después del ejercicio, en tanto que en nuestro estudio éstas se han mantenido en todo momento dentro del rango de normalidad.

Tal y como ya apuntó Esteve (2001) en su día, es posible que la diferencia entre los resultados de los diferentes trabajos no tengan tanto que ver con el hecho aislado de realizar ejercicio físico como con las características del mismo, en relación a su intensidad y duración, y con el mantenimiento de la homeostasis del  $Mg^{++}$ .

Para mantener el equilibrio del  $Mg^{++}$ , los riñones deben excretar una cantidad equivalente a la absorbida a nivel digestivo. Así, la excreción renal de  $Mg^{++}$  puede aumentar mucho cuando existe un exceso de este ion o, por el contrario, puede disminuir en caso de depleción del mismo (Pinto, 1993g).

La regulación de la excreción renal de  $Mg^{++}$  se logra principalmente a través de los correspondientes cambios en su reabsorción tubular. El TCP suele reabsorber sólo el 25 % del  $Mg^{++}$  filtrado, siendo la porción ascendente del asa de Henle el lugar donde se reabsorbe hasta el 70 %, posiblemente en relación con la bomba de  $Cl^-$ . Esta reabsorción es mayor o menor dependiendo de que exista, respectivamente, una depleción o una sobrecarga del mismo; y es estimulada por la PTH (Guyton, Hall, 2000). El TCD y los tubos colectores reabsorben habitualmente menos de 5 % del  $Mg^{++}$  filtrado (Pinto, 1993g).

Por otra parte, no se conocen con exactitud los mecanismos que regulan la excreción urinaria de  $Mg^{++}$ , pero las siguientes alteraciones incrementan su excreción urinaria: 1) el aumento de su concentración en el líquido extracelular; 2) la expansión del volumen extracelular; 3) el aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  en el líquido extracelular (Guyton, Hall, 2000); y 4) si la acidosis metabólica disminuye la calciuria (Guyton, Hall, 2000), y en ausencia de PTH existe una relación opuesta entre la excreción de  $Ca^{++}$  y  $Mg^{++}$  (Giebel, 1987; Pinto, 1993g), entonces en buena lógica la acidosis debe aumentar la excreción urinaria de  $Mg^{++}$ . Sin embargo, otros autores defienden que la acidosis aumenta la calciuria (Sakhaee y cols, 1987; Pinto, 1993d; Ashizawa y cols, 1997), y disminuye la magnesiuria (Pinto, 1993g).

Dichos mecanismos pueden contribuir a explicar nuestros resultados. Así, durante la realización del ejercicio se ha producido una disminución altamente significativa de la concentración sérica de  $Mg^{++}$ , lo cual debería haber contribuido a disminuir su excreción urinaria al disminuir su TFG. La disminución del volumen extracelular, por su parte, también debería haber contribuido a disminuir dicha excreción. El aumento de las concentraciones séricas de calcio, por el contrario, debería haber contribuido al aumento de su excreción; sin embargo, la propia disminución de la concentración sérica de  $Mg^{++}$  debe haber estimulado su reabsorción a nivel de la porción ascendente del asa de Henle. Hay que tener en cuenta que la sospecha de que el aumento de la calcemia no haya sido debido principalmente a un aumento de la secreción de

PTH no implica que no exista algo de PTH circulante cumpliendo sus funciones. Finalmente, el pH urinario postejercicio observado en nuestro estudio no ha sido tan bajo como los observados en el trabajo de Esteve (2001), por lo que el estímulo para aumentar la magnesiuuria debido a esta causa debe haber sido poco importante.

Finalmente, los mismos mecanismos que regulan la excreción urinaria de  $Mg^{++}$  (Giebel, 1987; Pinto, 1993g; Guyton, Hall, 2000), explicarían las magnesiuurias encontradas en las muestras postejercicio. Así, el aumento de las concentraciones extracelulares de magnesio debido a su ingesta a través de la dieta, al cese de sus pérdidas a través del sudor, y a su posible salida del interior de las células, unido a la recuperación del volumen del líquido extracelular, y a la normalización del equilibrio ácido-base, explicarían el aumento de las magnesiuurias observado en las diferentes muestras de orina postejercicio.

En condiciones normales, el  $Mg^{++}$  actúa como un fuerte inhibidor de la precipitación de las sales cálcicas y de ácido úrico. Por tanto, un descenso en la magnesiuuria aumentaría las posibilidades de precipitación de estas sales; sin embargo, nuestros resultados no sólo no han mostrado descensos significativos de la magnesiuuria durante el ejercicio físico, sino que a las 12 horas postejercicio (muestra 3), y coincidiendo con un pH incluso menor que el existente inmediatamente después del ejercicio (muestra 2), se ha producido un aumento de la misma que ha perdurado hasta el final del estudio.

En cualquier caso las concentraciones urinarias de magnesio se han mantenido dentro del rango de normalidad en todo momento.

Finalmente, la cristalización de las sales de  $PO_4^{-3}$ ,  $NH_4^+$  y  $Mg^{++}$  para formar cálculos de estruvita es poco probable, por no decir imposible, ya que aún en el hipotético caso de que aumentara la excreción de  $Mg^{++}$  y  $NH_4^+$  como consecuencia de la acidosis metabólica, el propio pH ácido de la orina aumentaría la solubilidad del fosfato, disminuyendo así el riesgo de este tipo de litiasis (Giebel, 1987).

### 5.11.- MODIFICACIONES URINARIAS DEL ZINC.

Tras el ejercicio, no hemos observado diferencias significativas entre el valor medio de la zincuria postejercicio (muestra 2) y el existente antes del ejercicio (muestra 1), si bien se ha observado una tendencia al aumento del mismo. Sin embargo, hemos observado que a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se había producido un aumento altamente significativo con respecto a los valores de las muestras 1 y 2, y que a las 24 horas postejercicio (muestra 4) el valor de la zincuria ya no presentaba diferencias significativas con el de la muestra 1. Durante el resto del estudio se han observado grandes diferencias entre las zincurias de las orinas matutinas y vespertinas, siendo mucho más elevadas en las primeras.

En cualquier caso, los valores medios urinarios del zinc se han mantenido dentro del rango de normalidad (tabla M2) durante todo el estudio.

En relación con la fisiología renal del  $Zn^{++}$ , parece ser que éste se encuentra en la orina en forma libre e inorgánica, y que la fracción eliminada supone entre el 10-25% de la cantidad absorbida por el sistema digestivo (Graig, Siegel, 1960). Asimismo, tras su filtración a nivel glomerular, parece ser que existe una reabsorción a nivel del túbulo proximal y distal, pudiendo también existir una secreción en la parte más distal de la nefrona (Victery, Smith, Vander, 1981; Abu-Hamdan y cols, 1981; Yuzbasiyan-Gurkan y cols, 1989).

En la revisión bibliográfica llevada a cabo para la realización de este trabajo no hemos encontrado muchos estudios que relacionen la excreción urinaria de zinc con el ejercicio físico; si bien, los resultados de los trabajos encontrados están en la línea de los nuestros.

Así, Nasolodin y cols (1987), encontraron incrementos en la concentración urinaria de  $Zn^{++}$ , tras la realización de una carrera de esquí de fondo.

Campbell y Anderson (1987), por su parte, publicaron que tras la práctica de ejercicio aeróbico, los niveles plasmáticos de  $Zn^{++}$  pueden

permanecer estables o aumentar; sin embargo, su excreción a través del sudor y de la orina están aumentados.

Rodríguez y Díaz (1995), analizaron las concentraciones urinarias de varios metales, entre ellos el del  $Zn^{++}$ , en hombres y mujeres sanos. Los resultados de su estudio mostraron que la concentración y eliminación urinaria de  $Zn^{++}$  en orina de 24 horas era mayor en hombres que en mujeres, y que las concentraciones y excreciones totales de  $Zn^{++}$  fueron significativamente más bajas cuando el pH urinario fue mayor de 7. Asimismo, sus resultados mostraron que las excreciones urinarias de  $Zn^{++}$  fueron mayores en los sujetos que practicaban ejercicio físico de forma habitual.

Cordova y Navas (1998), analizaron las concentraciones plasmáticas, urinarias, y sudorales de  $Zn^{++}$  en un grupo control de sujetos sedentarios, y en un grupo de deportistas profesionales, al inicio y transcurridos los tres primeros meses de la temporada de competición. Tras la realización de sendas pruebas de esfuerzo máximas en cicloergómetro, al inicio de la temporada no encontraron diferencias significativas entre las concentraciones plasmáticas, urinarias, y sudorales de  $Zn^{++}$  de ambos grupos de estudio; sin embargo, pasados tres meses las concentraciones plasmáticas, urinarias, y sudorales de  $Zn^{++}$  eran mayores en el grupo de deportistas.

Finalmente, Kikukawa y Kobayashi (2002), también refieren incrementos en la eliminación urinaria de  $Zn^{++}$  después de ejercicios de alta intensidad.

No conocemos las causas exactas por las cuales las concentraciones urinarias de zinc tienden a aumentar durante la realización de un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración; sin embargo, existen algunos hechos que podrían ayudar a explicar, al menos en parte, dicho aumento.

Así, existen trabajos que relacionan la excreción urinaria de zinc con los niveles plasmáticos de insulina y glucagón, de tal forma que en condiciones normales la insulina ejercería un efecto inhibitorio de la excreción urinaria de  $Zn^{++}$  (Vander y cols, 1983), en tanto que el glucagón tendría el efecto contrario

(Victory, Levenson, Vander, 1981). Clásicamente, el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración se ha asociado con una disminución de las concentraciones plasmáticas de insulina y con un aumento de las de glucagón, por lo que podría darse el caso de que dichas variaciones hormonales tuvieran algo que ver con la excreción urinaria de zinc durante el ejercicio.

Por otra parte, la excreción urinaria de  $Zn^{++}$  también parece estar determinada por las concentraciones plasmáticas y urinarias de ciertos aminoácidos, especialmente histidina y cisteína, y de polipéptidos y otros metabolitos con estos aminoácidos en su composición (Yunice y cols, 1978), por lo que también podría ocurrir que los ejercicios que cursan con un alto grado de proteólisis favorecen, a su vez, la excreción urinaria de zinc.

Quizás el aumento de la fracción de filtración sea el máximo responsable de dicho aumento, sin perjuicio de que una eventual disminución de la reabsorción tubular, asociada o no a un eventual aumento de la secreción tubular también puedan contribuir a ello.

En cualquier caso, y a pesar de la relación existente entre la zinquemia y la zincuria durante el ejercicio, los resultados obtenidos en las diferentes muestras de sangre y orina postejercicio (muestras 3-6), evidencian una relación directa entre ambas, ya que cuando aumenta la zinquemia también lo hace la zincuria.

Aunque el papel del  $Zn^{++}$  como inhibidor de la litogénesis es controvertido, tal y como ya se ha comentado en el apartado correspondiente de la Introducción a este trabajo, su presencia en la orina se relaciona con la regeneración epitelial del aparato urinario, la cual parece ser que se produce en sinergia con el complejo vitamínico A (Coleman, 1992), en cuya biosíntesis participan metaloenzimas de zinc, como la alcohol deshidrogenasa, enzima que cataliza la transformación del retinol en retinal (Grases y cols, 1999). Por tanto, si esto fuera así, y se confirmara la acción indirecta del  $Zn^{++}$  como inhibidor en la nefrolitiasis, podríamos interpretar nuestros resultados en el sentido de que el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración favorece la presencia de  $Zn^{++}$

en la orina, al menos durante las 12 horas siguientes a la finalización del mismo, aumentando así su efecto inhibitorio.

#### 5.12.- MODIFICACIONES DE LA CRISTALURIA.

La cristaluria es un importante factor predictivo del riesgo de litogénesis y de recidiva litiásica (Robertson, Scurr, Bridge, 1981; Werness, Bergert, Smith, 1981), a pesar de que la mayoría de investigadores coincide en que por sí misma no distingue entre sujetos litiásicos y sujetos normales, considerándola, por tanto, y hasta cierto punto, como un hecho fisiológico (Hess y cols, 2001).

Tras la finalización del estudio no hemos encontrado cambios significativos de la cristaluria en ninguna de las muestras.

Tampoco Esteve (2001), encontró cambios significativos entre la cristaluria de las orinas pre y postejercicio en ninguno de sus grupos de estudio. Sin embargo, el autor apuntó la posibilidad de que quizás los resultados encontrados fueran consecuencia de las modificaciones “agudas” que sufre el proceso de formación de la orina durante el ejercicio físico, y que en su vuelta a la “normalidad”, dichas modificaciones cambiaran de signo, hasta el punto de que el riesgo litógeno inducido por el ejercicio físico no fuera tanto durante o inmediatamente después de la realización del mismo, como horas o días después de finalizado éste. Punto que hemos tratado de dilucidar en este trabajo.

La coincidencia de nuestros resultados con los de Esteve (2001), apunta en el sentido de que el ejercicio físico, por sí mismo, no es un factor que necesariamente aumente la cristaluria, ya que incluso podría llegar a disminuirla. En este sentido, citar como hecho anecdótico el que el único caso que ha presentado cristaluria aislada en la muestra de orina preejercicio (muestra 1) ya no la presentaba en la muestra postejercicio (muestra 2).

Así pues, y a tenor de resultados discutidos hasta ahora, parece ser que la realización de un ejercicio físico de las características del llevado a cabo por

los sujetos de nuestro estudio, no induce los cambios urinarios necesarios para que se produzca un aumento de la cristalización de las sales de oxalato cálcico, a pesar de la disminución del volumen de orina, del cambio de pH, y del aumento en la oxaluria postejercicio, ya que a estos aumentos se ha unido un descenso muy significativo de la calciuria.

No obstante lo anterior; el ejercicio físico también podría favorecer la formación de cristales si se dieran las condiciones idóneas para ello. Así, este mismo pH ( $5,95 \pm 0,80$ ) podría favorecer ligeramente la formación de cristales de ácido úrico, a pesar de la tendencia a la disminución de las concentraciones urinarias vistas en nuestro estudio. Sin embargo, no ha sido este el caso.

Nuestro laboratorio considera normal únicamente la ausencia de cristales en el sedimento urinario; sin embargo, para Hennequin y cols (1995), la cristaluria viene definida por la existencia de al menos 0,1 cristales / ml.

Pinto (1993g), va más allá, y preconiza que en la valoración de una cristaluria se debe investigar el número, la morfología, y el tamaño de los cristales. En estas condiciones, es posible distinguir a un gran número de individuos normales con cristaluria, cuyo número oscila entre 0 y 200 cristales / ml de centrifugado. El tamaño de éstos puede oscilar entre 2-10  $\mu^3$ , pudiendo existir en ocasiones cristales o agregados mayores. Los pacientes litíasicos, en cambio, se distribuyen entre aquellos cuyo número y tamaño de cristales es normal, y aquellos que presentan mayor cantidad de cristales, pero sin ser de mayor tamaño. Este grupo pertenece a pacientes que se encuentran en fase de actividad litógena y con gran cantidad de alteraciones minerales. Finalmente, existe otro grupo de pacientes con una cristaluria no excesiva en cuanto al número, pero sí en lo que se refiere al tamaño de los cristales. El tamaño es superior a 12  $\mu^3$ , pudiendo superar en algunos casos las 100  $\mu^3$ . En estos casos, los hallazgos patológicos del metabolismo mineral son muy escasos; sin embargo, la formación litógena es muy activa.

Otros estudios (Robertson, Peacock, Nordin, 1969; Robertson, Peacock, 1972), también han mostrado una notable diferencia cualitativa y

cuantitativa entre la cristaluria de los sujetos normales y la de los pacientes afectados de nefrolitiasis idiopática recurrente, cuando están sujetos a las mismas condiciones de dieta e ingesta de líquidos. Así, los cristales excretados por sujetos sanos son pequeños (3-4  $\mu$ m de diámetro) y adoptan una distribución unimodal, mientras que la distribución de los cristales excretados por los pacientes litíasicos presenta, además del anterior, un segundo pico de partículas mucho más grandes (20-40  $\mu$ m de diámetro), las cuales han sido identificadas principalmente como cristales de oxalato cálcico dihidratado (weddellita), pudiendo contener también oxalato cálcico monohidratado (whewellita) y el resto de sales litógenas, aunque en mucha menor cantidad. Estos cristales pueden presentarse en forma de agregados de hasta 200  $\mu$ m de diámetro.

Para Verkoelen y cols (1999), aunque la eliminación de cristales por la orina es considerada como una característica de la nefrolitiasis, la presencia de cristaluria es un hallazgo habitual incluso en individuos que pueden ser considerados normales desde el punto de vista litógeno.

En nuestro trabajo, y al igual que en su día hizo Esteve (2001), únicamente hemos valorado el número de cristales existentes en los sedimentos de las orinas pre y postejercicio, sin entrar en detalles de tamaño, morfología o naturaleza de los mismos. Dichas características nos hubieran proporcionado mucha mayor información al respecto; sin embargo, no era éste un objetivo del presente trabajo, ya que en el mismo la cristaluria sólo es un parámetro más de estudio entre otros muchos.

Otros estudios, sin embargo, describen con detalle las características de la cristaluria encontrada en relación con el ejercicio físico, aunque con resultados contradictorios.

Así, Peter-Contesse, Faure, y Didisheim (1985), tras una carrera de maratón encuentran una mayor frecuencia de cristales de oxalato cálcico en el sedimento urinario.

Giebel (1987), por el contrario, tras una carrera de 30 Km en treadmill no encontró ningún aumento de la precipitación ni agregación de cristales de oxalato y urato.

Irving y cols (1986b), por su parte, realizaron un estudio casos-control en corredores de maratón, varones, sin antecedentes de nefrolitiasis, en el que analizaron la cristaluria de los corredores y la de los controles, antes, durante y hasta 10 días después de una carrera de maratón. Estos autores observaron durante todo el estudio, tanto en los controles como en los corredores de maratón, unas cristalurias de características similares en cuanto a tamaño, morfología, composición y agregación de los cristales a las descritas por Robertson, Peacock, y Nordin (1969); y por Robertson, y Peacock (1972), para sujetos normales y pacientes afectos de nefrolitiasis idiopática recurrente, respectivamente. Para los autores del estudio la presencia de estas grandes partículas en la orina de los corredores de maratón podría ser resultado del crecimiento y agregación de los cristales existentes en una orina que se encuentra sobresaturada como consecuencia de la deshidratación existente durante el maratón. Tras contemplar la posibilidad de que tales partículas no fueran más que “artefactos” leídos como cristales por el contador de partículas, los autores se inclinaron finalmente por la posibilidad de que el ejercicio físico de larga duración pueda producir microtraumatismos que provocarían el desprendimiento de restos celulares epiteliales que actuarían, a su vez, como matriz orgánica sobre la que precipitarían y se agregarían los cristales. La deshidratación y la posible existencia concomitante de otros factores no identificados, harían que el tiempo de permanencia de los cristales en la vía urinaria fuera el suficiente para crecer rápidamente hasta quedar atrapados y obstruir los túbulos renales. Este proceso coincidiría con la teoría de Carr (1954) sobre la etiopatogenia de la nefrolitiasis y ha sido descrito también por Finlayson (1974), y Finlayson y Reid (1978). La expulsión de estas “partículas” continuaría durante varios días después del maratón, lo cual podría explicar las características invariables de la cristaluria durante todo el tiempo del estudio, sobretodo si tenemos en cuenta que la

frecuencia y el volumen de entrenamiento de estos deportistas es alto, y que desde el punto de vista fisiopatológico tanto da que se esté entrenando como compitiendo. Finalmente, estos autores concluyen que, puesto que la cristaluria formada por cristales de gran tamaño está asociada a nefrolitiasis (Finlayson, 1974), y que las características de la cristaluria encontrada en los corredores de maratón es similar a la de los pacientes afectados de litiasis idiopática recurrente (Robertson, Peacock, 1972), los corredores de maratón tienen aumentado el riesgo de sufrir nefrolitiasis.

Siguiendo esta misma línea de investigación, Rodgers y cols (1988), realizaron un estudio similar sobre corredores y corredoras de ultramaratón, encontrando en los hombres cristalurias de características similares a las descritas por Irving y cols (1986b), salvo en el número, donde fueron más escasos. En las mujeres, por el contrario, las características de la cristaluria fueron similares a la de los controles, no encontrando explicación a este hecho. Los autores concluyen que los corredores de ultramaratón varones tienen aumentado el riesgo de sufrir nefrolitiasis, aunque no más que los corredores de maratón estándar, y que este riesgo no existe en mujeres. La relativa abundancia de diferentes sales urinarias junto a la escasez selectiva de sales y cristales de oxalato cálcico dihidrato inmediatamente después del ultramaratón, asociado a la abundancia de éstos últimos 11 días después de la prueba, sugiere a los autores la posibilidad de que durante el ejercicio físico exista algún sitio de unión y atrapamiento en el tracto urinario con selectividad específica por los cristales de oxalato cálcico, en tanto que el resto de sales urinarias se excretarían sin ninguna dificultad.

Sin embargo, si hubiera algún tipo de atrapamiento, el tamaño de los cristales iría aumentando con el tiempo, con lo cual su expulsión se vería cada vez más dificultada.

En este punto, la ausencia de cristalurias en las muestras de orina postejercicio de los sujetos de nuestro estudio no parece debida a la retención o “atrapamiento” de los cristales formados durante o después del ejercicio físico en

algún punto del tracto urinario, ya que las modificaciones sufridas por los parámetros de estudio no orientan en este sentido. Baste recordar la fuerte disminución de la calciuria observada inmediatamente después del ejercicio, y la evolución de las concentraciones urinarias de los diferentes parámetros de estudio en los días siguientes al ejercicio. Por tanto, en nuestra opinión la ausencia de cristaluria en las muestras de orina ha sido debida fundamentalmente a la ausencia de cristales en el tracto urinario.

Con el fin de proseguir la investigación sobre la posible relación entre la nefrolitiasis y el maratón, Rodgers, Greyling y Noakes (1991), realizaron otro estudio en el que caracterizaron la cristaluria de siete corredores con antecedentes de nefrolitiasis, de los cuales en dos casos los antecedentes son anteriores al inicio de la práctica de ejercicio físico. Los resultados de este estudio mostraron en los corredores de maratón (controles) una cristaluria de características similares a las encontradas en los dos estudios anteriores; sin embargo, los corredores con antecedentes de nefrolitiasis (casos) presentaron una curva de distribución volumen - tamaño trinodal, con picos bien definidos en el rango de 2,5, 9,0 y 25 - 32  $\mu\text{m}$  de diámetro, respectivamente. Como en el estudio anterior, los corredores sin antecedentes de nefrolitiasis y los que tenían antecedentes con posterioridad al inicio de la práctica de ejercicio físico presentaron pocos cristales de oxalato cálcico dihidratado en las orinas preejercicio; sin embargo, éstos eran abundantes, más grandes, y con abundante material mucoide formando grandes agregados en los dos corredores con antecedentes de nefrolitiasis previos al inicio de la práctica deportiva, los cuales presentaron además cristales de oxalato cálcico monohidrato. Dicho material mucoide no se encontró en ningún otro caso. Para los autores, la existencia del tercer pico de 9,0  $\mu\text{m}$ , para el que no encuentran explicación, unido a la existencia de un mayor número y tamaño de las partículas, hace que la formación de cálculos pueda estar acelerada y que, por tanto, el riesgo de nefrolitiasis sea mayor en los corredores con antecedentes de nefrolitiasis. Por otra parte, la existencia de numerosos cristales de oxalato cálcico junto con abundante

material mucoso en las orinas preejercicio de los dos casos con antecedentes de nefrolitiasis previa al ejercicio, y su ausencia en la orina de los cinco corredores con antecedentes de nefrolitiasis posterior al inicio de la práctica de ejercicio físico, les sugiere la existencia de diferentes mecanismos etiopatogénicos en el desarrollo de la nefrolitiasis. Los autores concluyen que mientras los corredores con antecedentes de nefrolitiasis pueden tener un riesgo “crónico” de formación de cálculos, debido a la existencia de “otros” factores etiológicos, que se verían aumentados con el ejercicio físico de larga duración, los corredores sin antecedentes de nefrolitiasis pueden sufrir un riesgo agudo, debido a la deshidratación y a microtraumatismos asociados con las carreras de larga distancia.

Tal y como le sucedió a Esteve (2001), nuestros resultados tampoco concuerdan con las conclusiones a las que llegaron Rodgers, Greyling y Noakes (1991), ya que los sujetos de nuestro estudio no han mostrado un aumento significativo del número de cristales tras el ejercicio. Es posible, sin embargo, que los mecanismos etiopatogénicos sean diferentes, pues, en el trabajo de Esteve (2001), aunque no significativas, las cristalurias medias preejercicio de los sujetos con antecedentes de nefrolitiasis fueron mayores que las de los sujetos controles, y tras el ejercicio físico únicamente mostraron una tendencia no significativa al aumento aquel tipo de cristales que encontró condiciones óptimas para hacerlo; es decir, los de ácido úrico.

Finalmente, Rodgers y cols (1992), realizaron un doble estudio caso-control en el que investigaron, entre otros, las características de la cristaluria de controles (sedentarios) y corredores de maratón sudafricanos de raza negra, y la compararon con los controles y corredores de raza blanca. Para ello determinaron inmediatamente después de un maratón y 3 semanas más tarde, el tamaño, distribución, composición, y periodo de aparición de los cristales. Los resultados de su trabajo no mostraron diferencias entre la cristaluria de los controles de raza blanca y negra, tampoco entre la de los controles y corredores negros, pero sí entre la de los corredores blancos y negros, y también entre la de los controles y

corredores blancos, presentando características similares a las encontradas en los anteriores estudios (Irving y cols, 1986b; Rodgers y cols, 1988; Rodgers, Noakes, Gryling, 1991). Para los autores, estos resultados sugieren que, al contrario de lo que ocurre con los corredores blancos, los corredores negros no tienen aumentado el riesgo de nefrolitiasis como consecuencia del ejercicio físico, quizás debido a que sus calciurias son menores.

Nuestro trabajo, como el de Esteve (2001), está realizado sobre deportistas varones y de raza blanca; por tanto, no estamos en condiciones de realizar ningún comentario sobre las diferencias que el sexo o la raza puedan inducir sobre las características de las cristalurias.

Sakhaee y cols (1987), por su parte, realizaron un trabajo en el que estudiaron los efectos netos del ejercicio físico sobre la cristalización de las sales litógenas, encontrando la acción de factores opuestos y, por tanto, diferentes según el tipo de cristales. Así, la saturación de sales de fosfato monocalcico dihidratado (brushita) no se alteró significativamente, a pesar de que en su trabajo las concentraciones urinarias de calcio y fósforo aumentaron sustancialmente, debido, según ellos, a la disminución de la diuresis. Sin embargo, estos efectos fueron aparentemente compensados por la disminución de la disociación del fosfato como consecuencia de la disminución del pH urinario. Por el contrario, el ejercicio aumentó la concentración de oxalato cálcico. Así, aunque la excreción renal total de calcio disminuyó, según ellos debido probablemente al aumento de la reabsorción tubular, aumentaron las concentraciones de oxalato y calcio, probablemente debido a la disminución del volumen urinario.

En cuanto al citrato, a pesar de que disminuyó la excreción total del mismo, debido probablemente a la acidosis metabólica, su concentración también fue mayor, debido a la disminución de la diuresis. Para estos autores, la concentración de otros inhibidores puede aumentar también. Por tanto, el límite de metaestabilidad (K<sub>pf</sub>) del oxalato cálcico aumentó durante la realización del ejercicio físico moderado. Sin embargo, aparentemente predominó el aumento de

la saturación sobre el aumento de la actividad inhibidora del oxalato cálcico, ya que la propensión para su cristalización aumentó después del ejercicio. Por tanto, puede ocurrir que aumente el nivel de saturación de una sal y que simultáneamente aumenten también las concentraciones de inhibidores de la nucleación y/o agregación de la misma, lo cual traerá consigo un aumento del límite superior de metaestabilidad ( $K_{pf}$ ) de la misma. El efecto neto dependerá del aumento relativo de uno respecto del otro.

El ejercicio físico moderado aumentó también las concentraciones de urato monosódico, el cual es un importante activador de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico (Pak, Holt, Zerwekh, 1979). A pesar de la disminución en la excreción total de sodio y ácido úrico, las concentraciones de ambos solutos aumentaron o no cambiaron significativamente durante el ejercicio, debido al efecto predominante de la disminución del volumen urinario; sin embargo, Sakhae y cols (1987), no conceden importancia fisiopatológica a los mismos, puesto que tras el ejercicio la orina quedó infrasaturada en urato monosódico.

También, el ejercicio moderado aumentó dramáticamente la concentración urinaria de ácido úrico no disociado. Para Sakhae y cols (1987), los efectos del bajo pH urinario, debido a la acidosis metabólica, y el aumento de la concentración del mismo, debido a la disminución de la diuresis, predominaron aparentemente sobre la disminución de la excreción total de ácido úrico, debido al aumento de su reabsorción tubular.

En resumen, Sakhae y cols (1987), opinan que el ejercicio físico moderado, sin reposición hidroelectrolítica, puede aumentar la propensión a la cristalización de las sales de oxalato cálcico y ácido úrico, aunque no de fosfato cálcico.

Nuestros resultados no concuerdan totalmente con los de Sakhae y cols (1987), como tampoco concordaron en su día los de Esteve (2001), ya que no hemos encontrado un aumento de las concentraciones urinarias de sodio, ni tampoco de las de calcio y ácido úrico, aunque sí de las de oxalato. Así mismo,

hemos encontrado una tendencia al aumento de las de citrato. Por otra parte, y con independencia de que la excreción total de cualquier soluto haya aumentado o disminuido, Sakhae y cols (1987) justifican la mayor parte de los aumentos de las concentraciones de los diferentes solutos en la disminución de la diuresis, refiriéndose principalmente al aumento de reabsorción tubular del agua; sin embargo, no conceden demasiada importancia a las modificaciones que puedan haber sufrido la reabsorción y secreción de los solutos, caso del calcio, por poner un ejemplo, y que ha quedado puesta de manifiesto a partir de la disminución del cociente calcio / creatinina.

Finalmente, Giebel (1987), tras la realización del ejercicio físico sólo encontró algunos cristales aislados de oxalato cálcico y ácido úrico, tanto en el grupo de entrenados como en el de sedentarios, a pesar de que la disminución de la diuresis y del pH creen condiciones favorables para la cristalización de uratos y oxalatos. A pesar de que los mecanismos inhibidores de la litogénesis parece ser que siguen funcionando después del esfuerzo, Giebel (1987), pudo observar una aislada excreción de cristales de oxalato y urato hasta el 3º día postesfuerzo. Con el inicio de la diuresis postesfuerzo, que dependiendo de la cantidad de líquido ingerido comienza unas 15 horas después de finalizado el ejercicio, los cristales acumulados en los túbulos se excretan por la orina. Para el autor, los deportistas entrenados tienen una alta capacidad de almacenamiento de cristales, por lo que su índice de almacenamiento puede ser mayor que en los no entrenados. Por eso en la fase de descanso se hace necesaria una ingesta de líquidos mayor de lo normal, para liberar a glomérulos, túbulos y papilas de los cristales condensados y almacenados.

Nosotros coincidimos con Giebel (1987) y con Esteve (2001), en la recomendación de una mayor ingesta de líquidos postejercicio, pero no única ni necesariamente porque durante el ejercicio haya existido un almacenamiento de cristales que haya que eliminar posteriormente estimulando la diuresis, que aunque nuestros resultados no concuerden con ello pudiera ser que también, sino porque en las horas siguientes al ejercicio físico, cuando el riñón vuelve a sus

condiciones de reposo, han existido momentos puntuales en los que los cambios cualitativos sufridos en la composición de la orina la ha convertido en ligeramente más “litógena”, sobretodo cuando de nuevo han aumentado las concentraciones urinarias de calcio y ácido úrico, y en algún caso aislado se ha observado una tendencia hacia el aumento de cristales, aunque sin significación estadística.

Por último, se ha sugerido que el ejercicio físico podría facilitar la eliminación de los cristales que hubieran sedimentado por gravedad a nivel de los tubos colectores renales (Power y cols, 1984). A este respecto, existen una serie de autores rusos y japoneses que preconizan la práctica de ejercicio físico en el tratamiento expulsivo de los cálculos ya formados (Miasnikova, 1966; Shologon, Polesia, Skorobogatov, 1978; Shologon, 1984; Watanabe, Yuri, 1989; Osipov, Gnilorybov, 1991; Ilmuradov, Siluianova, 1995). Este planteamiento cambia por completo el papel del ejercicio físico en relación con el aumento de la cristaluria, puesto que ésta ya no aumentaría tanto por un aumento de la formación como por un aumento de la expulsión de los cristales ya formados y, por tanto, el ejercicio físico pasaría de ser un factor favorecedor de nefrolitiasis a ser un agente terapéutico y preventivo de la misma.

Este planteamiento podría explicar también la disparidad de resultados encontrados por los diferentes autores, ya que la cristaluria encontrada tras el ejercicio físico estaría más relacionada con la ya existente antes que con la formada durante la realización del mismo.

En cualquier caso, nuestros resultados lo que han evidenciado es que el ejercicio físico, por sí mismo, realizado por sujetos sin antecedentes de nefrolitiasis, y con un grado de deshidratación no superior al 1,6 %, no es un factor promotor ni a corto ni a largo plazo (96 horas) de la formación de cristales.

## 6.- MODIFICACIONES DEL RIESGO LITÓGENO.

Estamos de acuerdo con Esteve (2001), cuando dice que el índice de riesgo litógeno ideal vendría determinado por el cociente entre el sumatorio de todos los factores promotores y el de los inhibidores. Si hubiese tantos factores promotores como inhibidores, y todos ellos tuvieran idéntico valor, un cociente igual a 1 sería sinónimo de equilibrio. Sin embargo, en la actualidad, ni se conocen la totalidad de factores promotores e inhibidores, ya que periódicamente se van añadiendo nuevos factores a los ya conocidos, ni se conoce tampoco la importancia o el papel relativo que desempeña cada uno de ellos en el desarrollo de la nefrolitiasis. Así, por ejemplo, la hiperoxaluria produce un mayor riesgo de litiasis que la hipercalciuria, lo cual no quiere decir que el significado fisiopatológico de la hipercalciuria sea mínimo (Pinto, 1993d).

Al igual que hizo Esteve (2001) en su tesis doctoral, de los diversos métodos de evaluación del riesgo litógeno enunciados y revisados brevemente en el capítulo correspondiente a la Introducción a este trabajo, hemos utilizado los cocientes: calcio / citrato (Parks, Coe, 1986); calcio / magnesio (Better y cols, 1978); oxalato / citrato (Baggio y cols, 1982), oxalato / magnesio; los criterios propuestos por Conte y cols (1999), modificados en su día por Esteve (2001), y el planteamiento utilizado por el propio Esteve (2001), basado en el sumatorio de los factores promotores e inhibidores analizados en nuestro estudio, tras haber normalizado el riesgo litógeno de cada uno de ellos.

Así, nuestros resultados revelan que tras el ejercicio físico el cociente calcio / citrato (Parks, Coe, 1986), ha sufrido una disminución altamente significativa, y que esta disminución se ha mantenido hasta 36 horas postejercicio (muestra 5), tras lo cual se han recuperado los valores previos al mismo.

El valor de este cociente, que estaba muy elevado por encima del rango de normalidad antes del ejercicio (muestra 1), se ha situado en el límite inferior del rango de normalidad al final el mismo (muestra 2), si bien ha sufrido

un muy ligero incremento por encima el rango de normalidad a las 12 horas postejercicio (muestra 3), que se ha vuelto a normalizar 12 horas más tarde (muestra 4). Durante todo el estudio, los valores más altos (todos por encima el rango de normalidad) han correspondido a las muestras de orina matutinas, y los más bajos a las muestras vespertinas, lo cual demuestra la existencia de un ritmo circadiano diario en el riesgo litógeno (Muñoz, 2004). Curiosamente, el valor más bajo se ha obtenido inmediatamente después de la finalización del ejercicio (muestra 2).

Así pues, es evidente que el riesgo de litiasis cálcica asociado a este cociente ha disminuido durante el ejercicio físico, disminución que ha persistido entre 48 y 36 horas después de finalizado el mismo.

Esteve (2001), no encontró cambios significativos en el valor de este cociente tras la finalización del ejercicio en ninguno de los dos grupos de estudio, aunque sí una tendencia hacia la disminución del mismo. Por otra parte, el valor de dicho cociente estuvo elevado por encima del rango de normalidad, tanto antes como después del ejercicio. Para este autor, los resultados encontrados le indujeron a pensar que el ejercicio físico realizado por los sujetos de su estudio no había producido ninguna modificación del riesgo de litiasis cálcica asociado a este cociente, y que en caso de producirse ésta hubiera sido en el sentido de una disminución del mismo. El valor aumentado del cociente antes y después del ejercicio lo atribuyó a cierto grado de deshidratación crónica de los sujetos de su estudio (Frank, De Vries, 1966; Milvy, Colt, Thornton, 1981; Embon, Rose, Rosenbaum, 1990), dado el plan de entrenamiento que estaban llevando a cabo.

En relación con los resultados de nuestro estudio, pudiera ocurrir que el valor preejercicio (muestra 1) del cociente calcio / citrato observado estuviera relacionado, al menos en parte, con cierto grado de deshidratación crónica debida al plan de entrenamiento llevado a cabo hasta ese momento; sin embargo, dado que los deportistas de nuestro estudio no han entrenado desde la finalización del ejercicio hasta la finalización del estudio (muestras 2-10), que a las 48 horas

postejercicio ya habían recuperado el peso perdido, y que han seguido una dieta controlada, es evidente que en las variaciones diarias de los valores del cociente observadas (valores altos por la mañana y normales por la tarde) y, por tanto, en el riesgo litógeno asociado a dicho cociente, deben intervenir otros factores diferentes a los ya mencionados.

En relación con el cociente calcio / magnesio (Better y cols, 1978), nuestros resultados no han mostrado diferencias significativas entre los valores medios pre y postejercicio (muestras 1-2), aunque sí una tendencia hacia su aumento. En ambos casos el valor del cociente se ha situado por encima del rango de normalidad. A las 12 horas postejercicio (muestra 3), sin embargo, hemos observado una disminución altamente significativa de dicho valor, situándose, incluso, por debajo del límite inferior de dicho rango. Posteriormente, el valor de dicho cociente ha permanecido dentro del rango de normalidad hasta la finalización del estudio (muestras 3-10).

Por tanto, nuestros resultados indican que el riesgo litógeno asociado a este cociente no sólo no ha aumentado durante el ejercicio, sino que ha ido disminuyendo en las primeras horas postejercicio, y posteriormente ha permanecido disminuido de forma permanente hasta la finalización del estudio.

Esteve (2001), sin embargo, encontró una disminución significativa del cociente calcio / magnesio tanto en el grupo control como en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis. Dicho comportamiento fue interpretado por el autor como una clara disminución del riesgo de litiasis cálcica asociado a dicho cociente, si bien es verdad que el valor del cociente estuvo por debajo del límite inferior de la normalidad tanto antes como después del ejercicio.

En relación con el cociente oxalato / citrato (Baggio y cols, 1982), nuestros resultados tampoco muestran diferencias significativas entre el valor medio pre y postejercicio, aunque sí una tendencia a aumentar lo suficientemente alta como para situarlo ligeramente por encima del rango de normalidad. El valor obtenido a 12 horas postejercicio (muestra 3), sin embargo, ha mostrado un descenso altamente significativo con respecto al valor preejercicio (muestra 1),

situándose, incluso, por debajo del rango de normalidad. Posteriormente, el valor de dicho cociente ha permanecido dentro del rango de normalidad hasta la finalización del estudio (muestras 3-10).

Nuestros resultados indican que el riesgo litógeno asociado al cociente oxalato / citrato no ha aumentado tanto durante el ejercicio físico como disminuido en las horas siguientes al mismo. Así, el aumento del riesgo litógeno sería atribuible únicamente al hecho de que el ejercicio ha hecho que el valor del cociente haya pasado de estar situado ligeramente por debajo a estar situado ligeramente por encima del límite superior de normalidad, y no a la magnitud del cambio inducido. La disminución del riesgo litógeno, por el contrario, sería debida a que el valor del cociente se ha situado cerca del límite inferior del rango de normalidad, e incluso por debajo, en las horas siguientes a la realización del ejercicio y ha permanecido así hasta la finalización del estudio.

En relación con este mismo cociente, Esteve (2001), no encontró cambios en el grupo control, en tanto que en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis había disminuido de forma significativa. En cuanto al valor del cociente, antes del ejercicio estaba normalizado en el grupo control y elevado en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis; sin embargo, al finalizar el ejercicio estaba normalizado en ambos grupos, indicando una disminución del riesgo litógeno.

En cuanto al cociente oxalato / magnesio, nuestros resultados han mostrado un aumento significativo del mismo inmediatamente después del ejercicio (muestra 2), situándose por encima del rango de normalidad, si bien en la muestra obtenida a las 12 horas postejercicio (muestra 3) se ha observado un descenso altamente significativo con respecto a la primera muestra postejercicio (muestra 2), situándose el valor del cociente por debajo del rango de normalidad. Posteriormente, el valor del cociente ha permanecido dentro del rango de normalidad hasta la finalización del estudio (muestras 3-10).

Así pues, el riesgo litógeno asociado a este cociente ha aumentado durante la realización del ejercicio físico; sin embargo, en las horas siguientes al

mismo ha disminuido drásticamente y ha permanecido así durante todo el tiempo que ha durado el estudio.

Los resultados obtenidos por Esteve (2001), mostraron una disminución significativa del cociente oxalato / magnesio tanto en el grupo control como en el grupo con antecedentes de nefrolitiasis. Antes del ejercicio, el valor medio del cociente estaba dentro del rango de normalidad en ambos grupos; sin embargo, tras el ejercicio había disminuido por debajo del límite inferior de dicho rango, indicando una tendencia hacia la disminución del riesgo de litiasis cálcica.

En relación con este cociente, las diferencias entre nuestros resultados y los de Esteve (2001) son más que evidentes. Dichas diferencias son debidas fundamentalmente a las diferentes oxalurias encontradas en nuestros trabajos y no tanto a las magnesiurias. Diferencias que en su momento atribuimos a la supuesta mayor fracción de filtración existente en los glomérulos de los sujetos de nuestro estudio en relación con la de los sujetos del estudio de Esteve (2001).

En otro orden de cosas, y en relación con los criterios propuestos por Conte y cols (1999): 1) Hiper calciuria + relación de masas calcio / citrato  $< 0,33$ ; y/o 2) Hiper calciuria + hiperfosfaturia + citraturia  $< 1.000 \text{ mg / l}$ ; y/o 3) Tres o más alteraciones urinarias de riesgo litógeno, nos llama la atención, como ya le ocurrió a Esteve (2001), el que estos autores digan que un cociente calcio / citrato menor de 0,33 contribuye a aumentar el riesgo litógeno. Según este criterio, el riesgo litógeno aumentaría con altas concentraciones urinarias de citrato y bajas de calcio, lo cual no es cierto. Nosotros, como Esteve (2001), creemos que debe haber algún error, y que quizás lo que se pretendiera decir fuera que el riesgo litógeno aumenta con un cociente calcio / citrato mayor de 0,33, o que el riesgo litógeno aumenta con un cociente citrato / calcio menor de 0,33. Por ello, utilizaremos el mismo criterio que utilizó Esteve (2001), en el sentido de sustituir la relación de masas calcio / citrato  $< 0,33$ , por una relación de masas calcio / citrato  $> 0,19$ , que es el límite superior de normalidad de nuestro laboratorio.

Por otra parte, y a excepción de la citraturia, estos criterios no tienen en cuenta el papel de los inhibidores que, como sabemos, son capaces de modificar las condiciones de metaestabilidad de la orina para una concentración dada de promotores, por lo que coincidimos con Esteve (2001) al suponer que su valor real como criterios predictivos del riesgo litógeno debe ser relativo.

Al aplicar los criterios de Conte y cols (1999), modificados en su día por Esteve (2001), encontramos que:

1.- Antes del ejercicio, los sujetos de nuestro estudio presentaban normocalciuria y una relación de masas calcio / citrato  $> 0,19$  ( $0,27 \pm 0,25$ ). Por tanto, según este criterio la orina no era litógena, ya que solamente cumplían uno de los dos supuestos. En las muestras obtenidas inmediatamente después de finalizar el ejercicio (muestra 2), y en las obtenidas a las 12 (muestra 3) y 24 horas postejercicio (muestra 4), los sujetos no sólo seguían presentando normocalciuria, sino que la relación de masas calcio/citrato ya era  $< 0,19$  ( $0,14 \pm 0,09$ ). Así pues, tanto durante como en las horas posteriores a la realización del ejercicio físico el riesgo litógeno no sólo no ha aumentado sino que ha disminuido.

2.- Antes e inmediatamente después del ejercicio (muestras 1-2) los sujetos han presentado normocalciuria, normofosfaturia y citraturia  $< 1.000$  mg/l; y aunque a las 12 horas postejercicio (muestra 3) a la citraturia  $< 1.000$  mg/l se le ha añadido la hiperfosfaturia, no sólo no ha existido hipercalcemia en ningún momento sino que transcurridas otras 12 horas (muestra 4) la hiperfosfaturia había desaparecido. En consecuencia, y en relación con este criterio, el ejercicio físico no ha aumentado el riesgo litógeno en ningún momento del estudio.

3.- Finalmente, todos los parámetros estudiados han permanecido dentro del rango de normalidad hasta la finalización del estudio, a excepción de la fosfaturia encontrada a las 12 horas postejercicio (muestra 3), que estaba aumentada, pero que transcurridas 12 horas (muestra 4) ya se había normalizado. Estos resultados están muy lejos de las tres o más alteraciones urinarias de riesgo litógeno propuestas por Conte y cols (1999), por lo que en relación con este

criterio la realización del ejercicio físico tampoco ha aumentado el riesgo litógeno en ningún momento.

Así pues, los resultados obtenidos tras la aplicación de los criterios modificados de Conte y cols (1999), indican que el ejercicio físico no ha aumentado el riesgo litógeno en ningún momento del estudio.

En el trabajo de Esteve (2001), la aplicación de los criterios modificados de Conte y cols (1999), no sólo indicaron que el riesgo litógeno de sus dos grupos de estudio no había aumentado sino que, incluso, había disminuido.

Finalmente, si damos por supuesto, como ya lo dio en su día Esteve (2001), que durante la realización de un ejercicio físico, lo normal es que aumente la concentración de la orina y disminuya el pH hasta valores en los que es posible la nucleación de las sales de oxalato cálcico y ácido úrico, y prácticamente imposible la de las diferentes sales de fosfato cálcico y fosfato amónico magnésico, y además realizamos un ejercicio de abstracción en el sentido de que generamos una variable de cada parámetro urinario litógeno analizado (calciuria, oxaluria, fosfaturia, uricuria, magnesiuria, citraturia, y zincuria) y de los índices de riesgo litógeno (calcio / citrato; calcio /magnesio; oxalato / citrato; y oxalato / magnesio), y normalizamos el riesgo litógeno de cada uno de ellos, de tal forma que el riesgo de cada parámetro es de cero (0) cuando tras su determinación su valor permanece dentro del rango de normalidad, de más uno (+1) cuando aumenta el riesgo litógeno, y de menos uno (-1), cuando disminuye, tras realizar el sumatorio de los mismos tendremos que teóricamente nuestros deportistas podrían llegar a tener un riesgo litógeno máximo de once (+11) o un riesgo litógeno mínimo de menos once (-11).

Al realizar este planteamiento, que como dijo Esteve (2001) es totalmente abstracto e irreal, pero que permite comparar el riesgo normalizado que había antes y después del ejercicio, nos encontramos lo siguiente:

Antes del ejercicio, el riesgo litógeno de los sujetos de nuestro estudio era de dos (+2), y al finalizar el mismo ha sido de tres (+3); sin embargo, el

riesgo litógeno a las 12 (muestra 3) y 24 horas postejercicio (muestra 4) había disminuido a cero (0). Estos resultados, así como los correspondientes al resto de muestras de estudio, pueden observarse en la tabla D1.

Por tanto, según este criterio el ejercicio físico habría producido un ligero incremento del riesgo litógeno; sin embargo, en las horas siguientes al mismo se habrían producido las modificaciones necesarias para disminuirlo, incluso por debajo del existente antes del ejercicio.

Con este mismo criterio, Esteve (2001), obtuvo resultados espectaculares y totalmente opuestos a los nuestros. Así, como consecuencia del ejercicio los sujetos del grupo control pasaron de tener un riesgo litógeno de dos (+2) a tenerlo de cero (0), mientras que los sujetos con antecedentes de nefrolitiasis pasaron de tener un riesgo litógeno de cinco (+5) a tenerlo de menos uno (-1). En nuestra opinión, esta disparidad de resultados no hace más que reflejar lo abstracto e irreal del método en cuestión, ya que en sentido estricto, las concentraciones urinarias de los parámetros bioquímicos estudiados han permanecido prácticamente dentro del rango de normalidad en todo momento. Por otra parte, el pH de la orina recogida inmediatamente después de finalizado el ejercicio ha presentado un valor ( $5,95 \pm 0,80$ ) muy cercano al del rango considerado de seguridad (6,0-6,4) para cualquier tipo de cálculo, y bastante alejado del encontrado por Esteve (2001) en sus grupos de estudio ( $5,30 \pm 0,40$  y  $5,77 \pm 0,80$ ), mucho más litógenos. Así mismo, la densidad urinaria tampoco ha sufrido cambios significativos.

**Tabla D1.** Evolución del riesgo litógeno según el criterio utilizados por Esteve (2001).

	Preejer- cicio	Poste- jercicio	12 ho- ras	24 ho- ras	36 ho- ras	48 ho- ras	60 ho- ras	72 ho- ras	84 ho- ras	96 ho- ras
Oxaluria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calciuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fosfaturia	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0
Uricuria	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0
Magnesiuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Citraturia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zincuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calcio/ Citrato	+1	0	+1	0	+1	+1	+1	0	+1	0
Calcio/ Magnesio	+1	+1	-1	0	0	0	0	0	0	0
Oxalato/ Citrato	0	+1	-1	0	0	0	0	0	0	0
Oxalato/ Magnesio	0	+1	-1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Riesgo litógeno</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+1</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>

Tal como ya apuntó Esteve (2001) en relación a su estudio, también se podría aducir que el nuestro no ha tenido en cuenta el comportamiento de importantes grupos de inhibidores, como son los fitatos, glucosaminglicanos y/o las glucoproteínas. A este respecto, en las nefrolitiasis, Akinci y cols (1991), encuentran una hipocitraturia en el 46 % de los casos, una hipomagnesiuria en el 24 %, una hipopirofosfaturia en el 11 %, y un déficit de glucosaminglicanos en el 2,7 %. Por todo ello, estos autores recomiendan la determinación rutinaria de

la citraturia y magnesiuria en todo paciente nefrolitiásico, siendo opcional la determinación opcional de pirofosfatos, y no siendo necesaria la determinación de glucosaminglicanos. Giebel (1987), por su parte, comunica que la excreción urinaria de uromucoide está aumentada durante el ejercicio físico.

Si exceptuamos el último criterio empleado en relación con la evaluación del riesgo litógeno, y si tenemos en cuenta la normalidad de las concentraciones de los parámetros estudiados y la del resto de criterios utilizados para la valoración del riesgo litógeno, podemos coincidir con Giebel (1987) y Esteve (2001), en que el ejercicio físico de resistencia podría ser un eficaz agente en la prevención de la formación de cálculos urinarios. Esto tampoco debería sorprendernos, sobre todo si tenemos en cuenta que la incidencia de nefrolitiasis está relacionada también con el sedentarismo (Andersen, 1973, Better y cols, 1978; Drach, 1992).

Nuestro estudio ha evaluado las modificaciones “agudas” y “subagudas” que el ejercicio físico ha inducido sobre los diferentes parámetros litógenos mientras éste estaba siendo llevado a cabo, y también durante los cuatro días siguientes a la finalización del mismo.

En su trabajo, Esteve (2001) apuntó que mientras el ejercicio se estaba llevando a cabo, y ante la disminución del volumen y del pH de la orina, el riñón intenta preservar por todos los medios la solubilidad de los solutos presentes en la orina, disminuyendo la excreción de los promotores y tratando de aumentar la de los inhibidores.

La cinética de los cambios encontrados en nuestro estudio; sin embargo, no nos permite hacer esa afirmación. En efecto, lo apuntado por Esteve (2001), quizás sea verdad sólo en determinadas circunstancias, tales como estados de deshidratación más intensos que el existente en nuestro estudio, la existencia de concentraciones urinarias previas al ejercicio por fuera del rango de normalidad, y/o intensidades de ejercicio diferentes a la nuestra.

Sin embargo, con un grado de deshidratación no superior al 1,6 %, unas concentraciones urinarias previas al ejercicio dentro del rango de

normalidad, y 90 minutos de ejercicio continuo a intensidad equivalente a  $VT_2$ , lo cierto es que la orina formada en ese tiempo no ha sufrido muchas modificaciones, pues exceptuando la lógica disminución del pH urinario, sólo hemos observado aumentos significativos de la oxaluria y de la fosfaturia, a los que se han opuesto una disminución significativa de la calciuria y un aumento de la zincuria. El resto de parámetros litógenos no han sufrido cambios significativos. Es conveniente recordar también en este punto que, a pesar de los cambios producidos, los parámetros han permanecido en todo momento dentro del rango de normalidad, y que el valor del pH urinario postejercicio (muestra 2), con un valor de  $5.95 \pm 0,80$  se ha mantenido muy cerca del rango de seguridad (6,0-6,4), siendo, por tanto, un pH relativamente poco litógeno.

En su trabajo, Esteve (2001), apuntaba la posibilidad de que horas o días después del ejercicio, cuando el organismo vuelve a sus condiciones de reposo, el restablecimiento de la homeostasis hiciera que las cosas fueran muy diferentes a las encontradas en su trabajo, y la excreción urinaria de promotores e inhibidores invirtiera sus características.

También Irving y cols (1986a), plantearon la posibilidad de la existencia de efectos retardados del ejercicio físico sobre la función renal, los cuales no serían más que el reflejo de los efectos anabólicos sobre el músculo, que sucederían a los efectos catabólicos sufridos durante el ejercicio físico; así como lo cambios consecuentes al exceso de retención de  $Na^+$  y a la redistribución compartimental de líquidos.

La existencia de estos efectos retardados, también podría contribuir a explicar las características de la cristaluria encontrada por Irving y cols (1986b); Giebel (1987); Rodgers y cols (1988); Rodgers, Greyling y Noakes (1991); y Rodgers y cols (1992), días después de la realización de un maratón, a pesar de que estos autores lo atribuyen al atrapamiento y retención que sufren en la vía urinaria los cristales formados “durante” el maratón, y de que Giebel diga que los “mecanismos inhibidores” de la formación de cálculos siguen funcionando incluso días después del esfuerzo.

Sin embargo, y en relación con la influencia a largo plazo que el ejercicio físico ha tenido sobre los parámetros bioquímicos de nuestro estudio, nuestros resultados han sido claros, en el sentido de que en ningún momento el riesgo litógeno ha sido mayor del que ha podido existir durante la realización del ejercicio. En cualquier caso, y si nos ceñimos al último criterio de evaluación del riesgo litógeno usado, dicho riesgo ha sido incluso menor (tabla D1).

No obstante lo anterior, hay que tener en cuenta que el riesgo litógeno urinario no es siempre el mismo, pues existen variaciones en la concentración urinaria de las distintas sustancias promotoras / inhibidoras a lo largo del día, tal y como podemos comprobar a partir de nuestros resultados, y también de los años, alternando periodos de alto con periodos de bajo riesgo litógeno (Grases y cols, 1997; Muñoz, 2004). Así, un estudio que se realice durante una fase de inactividad podría darnos una normalidad sólo aparente.

Finalmente, y aunque en sentido genérico podemos llegar a coincidir con Esteve (2001) en el sentido de que el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración, por sí mismo, no necesariamente es un factor nefrolitógeno, la discordancia encontrada entre algunos resultados de su estudio y del nuestro nos plantean nuevos interrogantes. Así, la fase experimental de nuestro estudio se ha realizado con unas variables higiénico-dietéticas, climáticas, y ergométricas controladas. En el trabajo de Esteve (2001), sin embargo, no existió este tipo de control, amén de que fue realizado sobre ciclistas y corredores. Por tanto, nos preguntamos si nuestros resultados hubieran sido los mismos en el caso de que el valor y las características de las variables anteriormente citadas hubiesen sido otras o, simplemente, no hubieran estado controladas.

En su trabajo, Esteve (2001), apuntó que era posible que desde un punto de vista cualitativo las modificaciones urinarias durante el ejercicio físico se produjeran en el sentido encontrado en sus resultados, pero que desde un punto de vista cuantitativo la intensidad de las mismas estaría condicionada por el grado de concentración y el pH de la orina, lo que contribuiría a explicar que una misma tendencia unas veces tenga significación estadística y otras no.

Nosotros coincidimos con Esteve (2001) en este punto; sin embargo, y a tenor de nuestros resultados, nos preguntamos si el grado de concentración y el pH de la orina no condicionarán también las modificaciones urinarias desde el punto de vista cualitativo.

De aquí se deduce nuevamente la importancia de la duración e intensidad del ejercicio, de las concentraciones urinarias de los parámetros litógenos previas al ejercicio y, sobretodo, del grado de rehidratación llevado a cabo durante el mismo (McConnell y cols, 1997). A pesar de que la ingesta de líquidos no puede mantener el ritmo de deshidratación durante las carreras de larga distancia, sí contribuye a mitigar el déficit de líquidos (Milvy, 1977), como también hemos podido comprobar. Por ello, cualquier aumento de la diuresis provocada por la ingesta de líquidos hará disminuir la concentración relativa de los componentes litiásicos y facilitará el arrastre de los núcleos cristalinos que hayan podido formarse (García Cuerpo, 1993, Ibarz, Lázaro, Rioja, 1993, Buck, 1993), además de desviar el pH urinario hacia márgenes de seguridad (García, García, Ribas, 1999a; García, García, Ribas, 1999b).

En este sentido, Frank y De Vries (1966); Milvy, Colt, y Thornton (1981); Pak y cols (1984); Vahlensieck (1986), Embon, Rose y Rosenbaum (1990), y Rodgers, Greyling, y Noakes (1991), defienden y han demostrado que la educación en la prevención de la deshidratación aguda y crónica conduce a un aumento del volumen urinario y a una disminución de la incidencia de la nefrolitiasis.

Nuestro trabajo, únicamente ha puesto de manifiesto que un ejercicio físico de alta intensidad y larga duración, realizado por sujetos entrenados, sin antecedentes de nefrolitiasis, con una dieta completa, variada y equilibrada, con una orina previa no “litógena”, y con un grado de deshidratación no superior al 1,6 %, no aumenta el riesgo litógeno, ni en el momento de su realización ni tampoco en las 96 horas siguientes a su finalización.

Sin embargo, y a pesar de que los resultados de nuestro trabajo cierran un interrogante, el hecho es que abren otros muchos. Así: ¿Por qué las

discrepancias entre nuestros resultados y los de Esteve (2001)?. ¿Son debidas a que los sujetos trabajaron a intensidades diferentes?. ¿Son debidas a los diferentes controles dietéticos previos al ejercicio?. ¿Son debidas al diferente grado de deshidratación o a las diferentes características y composición de las bebidas ingeridas durante la rehidratación?. En este sentido hemos podido comprobar que la ingesta de “agua mineralizada” es suficiente para un adecuado control de la homeostasis en relación con la nefrolitiasis. Finalmente, ¿Qué hubiera pasado si este mismo estudio lo hubiésemos realizado en sujetos con antecedentes de nefrolitiasis y/o con diferentes tipos de cálculos?. ¿O si hubiéramos obtenido las muestras sin obligar a los sujetos a descansar durante los cuatro días siguientes a la finalización del ejercicio?. Aquí queda el desafío para quien quiera recogerlo.

## **VI.- CONCLUSIONES.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## **VI.- CONCLUSIONES.**

Tras el análisis bibliográfico, la valoración de los resultados obtenidos, y las consideraciones y discusión de los mismos, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1.- El ejercicio físico de alta intensidad y larga duración, realizado por sujetos entrenados, sin antecedentes de nefrolitiasis, con orinas de composición “normal”, y con un grado de deshidratación no superior al 1,6%, no aumenta el riesgo litógeno ni la cristaluria, tanto de forma inmediata como en los días siguientes a su realización.

2.- En este sentido, los cambios inducidos sobre las concentraciones urinarias de cualquiera de los parámetros de estudio ya han revertido a las 24 horas.

3.- Antes de poder aconsejar la práctica regular de “cualquier” tipo de ejercicio físico en sujetos sin antecedentes de nefrolitiasis como forma efectiva de disminuir el riesgo litógeno, es necesario conocer el comportamiento de los parámetros analizados en condiciones experimentales diferentes a las mantenidas en nuestro estudio.

4.- Durante el ejercicio físico de alta intensidad y larga duración, existe un cierto margen de deshidratación, no superior al 1,6 % del peso corporal, durante el cual las concentraciones séricas de los parámetros analizados en nuestro estudio se mantienen dentro del rango de normalidad.

5.- La ingesta de agua mineralizada del tipo de las comercializadas habitualmente en el mercado, parece ser suficiente para el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y de la homeostasis en relación con la nefrolitiasis.

## **VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis.

---

## VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Abdel-Halim RE, Al-Sibaai A, Baghlaf AO. Ionic associations within 460 non-infection urinary stones. Scand J. Urol Nephrol. 1993; 27: 155-62.
- Abu-Hamdan DK, Nigdal SD, Witehouse R, Rabbani P, Prasad AS, McDonald FD. Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. AM J Physiol. 1981; 241: 487-94.
- Ackermann D, Brown C, Dunthorn M, Purich DL, Finlayson B. Use of the computer program EQUIL to estimate pH in model solutions and human urine. Urol Res. 1989; 17: 157-61.
- Akinci M, Esen T, Koçak T, Özsoy C, Tellaloglu S. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis I. Rationale of urinary magnesium, citrate, pyrophosphate and glycosaminoglycan determinations. Eur Urol. 1991; 19: 240-3.
- Alcócer J, Rousaud A, Ruiz Marcellán FJ, Serrallach N, Serrate R. Efectos adversos de las ondas de choque. Tema monográfico. LVII Congreso Nacional de Urología. Congreso Conjunto Madrid'92: Madrid; 1992.

- Aloia JF, Rasulo P, Deftos LJ, Vaswani A, Yeh JK. Exercise-induced hypercalcemia and the calciotropic hormones. *J Lab Clin Med.* 1985; 106: 229-32.
  
- Alonso JJ. Examen de cálculos urinarios. Métodos especiales. Ultraestructura de los cálculos urinarios. En Pinto B, editor. *Litiasis renal.* Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.17-47.
  
- Alpern RJ, Stone DK, Rector FC Jr. Renal acidification mechanisms. En: Brenner BM, Rector FC Jr, editores. *The Kidney.* London: WB Saunders; 1991. p. 318-79.
  
- Alyea EP, Parish HH. Renal response to exercise-urinary findings. *JAMA.* 1958; 167: 807-13.
  
- Amelar RD, Solomon C. Acute renal trauma in boxers. *J Urol.* 1954; 72: 145-8.
  
- Andersen DA. Environmental factors in the aetiology of urolithiasis. En: Cifuentes L, Rapado A, Hodgkinson A. *Urinary calculi.* International Symposium on Renal Stone Research. New York: S. Karger; 1973. p. 130-44.
  
- Arnett JH, Gardner KD. Urinary abnormalities from over-use of muscles. *Am J Med Sci.* 1961; 241: 55-8.
  
- Aruoma OI, Reilly T, MacLaren D, Halliwell B. Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma the effect of exercise. *Clin Chim Acta.* 1998; 177: 81-7.
  
- Arrabal M, Castillo J, Guerrero JA. Etiopatogenia de la litiasis urinaria. *Diagnóstico y tratamiento informatizado.* Barcelona: Madaus Cerafarm; 1993.

- Arrabal M, Castillo J, Guerrero JA. Litiasis renal: Estudio metabólico-mineral. Actualizaciones temáticas en Urología. Barcelona: Madaus Cerfarm; 1999.
  
- Arrabal M, Lancina JA, García M. Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria. Madrid: ENE; 1990.
  
- Arrabal M, Rodríguez T, Pedrajas A, Aguilar J, Martín-Vivaldi G, Tallada M. Presencia de oligoelementos en cálculos urinarios. Litogénesis. Arch Esp Urol. 1987; 40: 101-3.
  
- Ashizawa N, Fujimura R, Tokuyama K, Suzuki M. A bout of resistance exercise increases urinary calcium independently of osteoclastic activation in men. J Appl Physiol. 1997; 83: 1159-63.
  
- Asociación Española de Urología. Grupo de Urolitiasis. Estudio epidemiológico de la urolitiasis en España. Simposium Nacional de Urolitiasis. Granada: Centro de estudios Welcome-España; 1986.
  
- Asplin JR, Parks JH, Coe FL. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. Kidney Int. 1997; 52: 1602-8.
  
- Assimos DG, Holmes RP. Role in diet of the therapy of urolithiasis. Urol Clin North Am. 2000; 27: 255-68.
  
- Atkins PW. Electroquímica de equilibrio: iones y electrolitos. Físicoquímica. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana; 1991. p. 269-94.
  
- Atmani F, Lacour B, Daudon M. Uronic-acid-rich protein: a new glycoprotein inhibiting the crystallization of calcium oxalate in vitro. Nephrologie. 1996; 17: 157-62.

- Atmani F, Lacour B, Druke T, Daudon M. Isolation and purification of a new glycoprotein from human urine inhibiting calcium oxalate crystallization. *Urol Res.* 1993; 21: 61-6.
- Atmani F, Lacour B, Jungers P, Druke T, Daudon M. Reduced inhibitory activity of uronic-acid-rich protein in urine of stone formers. *Urol Res.* 1994; 22: 257-60.
- Baggio B, Bordin L, Gambaro G, Piccoli A, Marzaro G, Clari G. Evidence of a link between erythrocyte band 3 phosphorylation and anion transport in patients with 'idiopathic' calcium oxalate nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1993; 19: 17-20.
- Baggio B, Gambaro G, Marzaro G, Marchini F, Borsatti A, Crepaldi G. Effects of the oral administration of glycosaminoglycans on cellular abnormalities associated with idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991; 40: 237-40.
- Baggio B, Gambaro G, Oliva O, Favaro S, Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: an easy way to detect an imbalance between promoting and inhibiting factors. *Clin Chim Acta.* 1982; 124: 149-55.
- Baggio B, Plebani M, Gambaro G. Patogénesis of idiopathic calcium nephrolithiasis. *Update 1997. Critical Rev. Clin Lab Sci.* 1998; 35: 153-87.
- Bailey RR, Dann E, Gillies AHB, Lynn K, Abernethy MH, Neale TJ. What the urine contains following athletic competition. *N Z Med J.* 1976; 83: 309-13.

- Banner MR, Rosaki SB. Glyoxylate as a substrate from lactate dehydrogenase. *Nature*. 1967; 213: 726-7.
  
- Barach JH. Physiological and pathological effects of severe exercise (the marathon race) on the circulatory and renal system. *Arch Intern Med*. 1910; 5: 382-405.
  
- Barbany JR. *Fundamentos de fisiología del ejercicio y del entrenamiento*. Barcelona: Barcanova; 1990.
  
- Bek-Jensen H, Tiselius HG. Repeated urine analysis in patients with calcium stone disease. *Eur Urol*. 1998; 33: 323-32.
  
- Beller GA, Maher JT, Hartley LH, Bass DE, Wacker WE. Changes in serum and sweat magnesium levels during work in the heat. *Aviat Space Environ*. 1975; 46: 709-12.
  
- Bengel HH, Mathias RS, Alexander EA. Impaired natriuresis after volume expansion in the aged rat. *Renal Physiol*. 1981; 1: 22-9.
  
- Bennett AH, Colodny AH. Urinary tract calculi in children. *J Urol*. 1973; 109: 318-20.
  
- Berg C. Alkaline citrate in prevention of recurrent calcium oxalate stones. *Scand J Urol Nephrol*. 1990; 130 Suppl: 1-83.
  
- Berg C, Tiselius HC. The effect of pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol*. 1986; 12: 59-61.

- Bergadá E, Ara J. Aspectos metabólicos de la litiasis renal. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Vol I. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1125-31.
- Berland Y, Dussol B. Les inhibiteurs glicoproteiques de la formation des calculs urinaires. Nephrologie. 1993; 14: 183-7.
- Better OS, Shabtai M, Kedar S, Melamud A, Berenheim J, Chaimovitz C. Increased incidence of Nephrolithiasis in lifeguard in Israel. Clin Res. 1978; 26: 467-72.
- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. Lancet. 2001; 358: 651-6.
- Blacklock NJ: Bladder trauma in the long distance runner: 10.000 meters haematuria. Br J Urol. 1977; 49: 129-32.
- Blacklock NJ. Bladder trauma in the long distance runner. Am J Sports Med. 1979; 7: 239-41.
- Boess G, Parent X. Lithiase oxalo-calcique de structure calcium dépendante (Type IIA). Intérêt de la citraturie et du rapport calcium / citrate. Presse Med. 1999; 28: 784-6.
- Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of Angiotensin II induced proteinuria in the rat. Am J Physiol. 1977; 233: F13-21.
- Boyce WH. Organic matrix of human urinary concretions. Am J Med. 1968; 45: 673-83.

- Bozovic L, Castenfors J. Effect of dihydralazine on plasma renin activity and renal function during supine exercise in normal subjects. *Acta Physiol Scand.* 1967a; 70: 281-9.
  
- Bozovic L, Castenfors J. Effect of ganglionic blocking on plasma renin activity in exercising and pain-stressed rats. *Acta Physiol Scand.* 1967b; 70: 290-2.
  
- Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med.* 1978; 298: 826-33.
  
- Breslau NA, Pak CY. Practical outpatient evaluation for recurrent nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 1981; 8: 253-63.
  
- Brodribb AJM, Humphreys DM. Diverticular disease: three studies. 1. Relation to other disorders and fibre intake. *B M Jurnal.* 1976; 1: 424-5.
  
- Brouns F, Kovacs EM, Senden JM. The effect of different rehydration drinks on post-exercise electrolyte excretion in trained athletes. *Int J Sports Med.* 1988; 19: 56-60.
  
- Buck AC. The epidemiology, formation, composition, and medical management of idiopathic stone disease. *Curr Opin Urol.* 1993; 3: 316-22.
  
- Buck AC, Davies RLC, Hamson T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol.* 1991; 146: 188-94.
  
- Campbell WW, Anderson RA. Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Med.* 1987; 4: 9-18.

- Camussi G, Tetta C, Hermani M. Localization of cationic proteins derived from platelets and polymorphonuclear neutrophils and local loss of cationic sites in glomeruli of rabbits with experimentally-induced acute serum sickness. *Lab Invest.* 1986; 55: 56-61.
  
- Cao LC, Boevé ER, Schröder FH, Robertson WG, Ketelaars GAM, Bruijn WC. The effect of two semi-synthetic glycosaminoglycans (G 871, G 872) on the zeta potential of calcium oxalate crystals and growth and agglomeration. *J Urol.* 1992; 147: 1643-6.
  
- Caro XJ, Sutherland PW, Mitchel DB, Glazener FS. Traumatic hemoglobinuria associated with congo drums. *West J Med.* 1975: 123: 141-4.
  
- Carr RJ. A new theory in the formation of renal calculi. *Br J Urol.* 1954; 26: 105-17.
  
- Castenfors J. Renal clearance and urinary sodium and potassium excretion during supine exercise in normal subjects. *Acta Physiol Scand.* 1967a; 70: 207-14.
  
- Castenfors J. Renal function during exercise. With special reference to exercise proteinuria and the release of renin. *Acta Physiol Scand.* 1967b; 293 Suppl: 1-44.
  
- Castenfors J, Mossfeldt F, Piscator, M. Effect of prolonged heavy exercise on renal function and urinary protein excretion. *Acta Physiol Scand.* 1967; 70: 194-206.

- Castenfors J, Piscator M. Renal haemodynamics, urine flow and urinary protein excretion during exercise in supine position at different loads. *Acta Med Scand.* 1967; 472 Suppl: 231-34.
  
- Cerini C, Geider S, Dussol B, Hennequin C, Daudon M, Veessler S. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: involvement in the prevention of stone formation. *Kidney Int.* 1999; 55: 1776-86.
  
- Chandhoke PS, Dunlay R, Stein P, Nitz J, Hruska KA. Exaggerated response of the hyperoxaluric stone former to an oxalate load test at initial metabolic evaluation. *J Urol.* 1992; 147: 329A.
  
- Chicharro JL, Legido JC, Alvarez J, Serratosa L, Bandrés F, Gamella C. Saliva electrolytes as a useful tool for anaerobic threshold determination. *Eur J Appl Physiol.* 1994; 68: 214-8.
  
- Chodakowska J, Nazar K, Wocial B, Jerecki M, Skorka B. Plasma catecholamines and renin activity in response to exercise in patients with essential hypertension. *Clin Sci Mol Med.* 1975; 49: 511-4.
  
- Chu JY, Margen S, Costa FM. Studies in calcium metabolism II. Effects of low calcium and variable protein intake on human calcium metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1975; 28: 1028-35.
  
- Cianflocco AJ. Renal complications of exercise. *Clin Sports Med.* 1992; 11: 437-49.
  
- Cifuentes Delatte L. Composición y estructura de los cálculos renales. Barcelona: Salvat Editores; 1984.

- Cifuentes Delatte L. El tratamiento alcalinizante como preventivo de la litiasis oxalocálcica recidivante. Arch Esp Urol. 1991; 8: 903-10.
- Coe FL. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. Proc Soc Ex Biol Med. 1975; 149: 926-9.
- Coe FL, Favus MJ. Nefrolitiasis. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. Vol II. Mexico D.F.: Interamericana McGraw-Hill; 1989. p. 1490-5.
- Coe FL, Parks JH. Defenses of an unstable compromise: cristallization inhibitors and the kidney's role in mineral regulation. Kidney Int. 1990; 38: 625-31.
- Coe FL, Parks JH, Asplin R. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Eng J Med. 1992; 327: 1141-52.
- Coe FL, Parks JH, Webb DR. Stone forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalciuric adults. Kidney Int. 1992; 41: 139-42.
- Coen G, Sardella D, Barbera G, Ferrannini M, Comegna C, Ferazzoli F, et al. Urinary Composition and Lithogenic Risk in Normal Subjects following Oligomineral versus Bicarbonate-Alkaline High Calcium Mineral Water Intake. Urol Int. 2001; 67: 49-53.
- Coleman JE. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors and replications proteins. Ann Rev Biochem. 1992; 61: 897-946.
- Collier W. Functional albuminuria in athletes. Br Med. 1970; 1: 4-6.

- 
- Collier JG, Keddie J, Robinson BT. Plasma renin activity during and after dynamic and static exercise. *Cardiovasc Res.* 1975; 9: 323-6.
  
  - Comité de la lithiase de L'AFU. Bilan métabolique d'une lithiase urinaire en pratique courante. *Progrés en Urologie.* 1996; 6: 955-62.
  
  - Conley SB, Shackelford GD, Robson AM. Severe immobilization hypercalcemia, renal insufficiency, and calcification. *Pediatrics.* 1979; 63: 142-5.
  
  - Conte A. Inhibidores de la litogénesis oxalocálcica. Palma de Mallorca: Consellería de Sanitat i Seguretat Social. Govern Balear; 1989.
  
  - Conte A, Genestar C, Grases F, March JG, Martín M, Vallescar R. Epidemiología de la litiasis renal en la Comunidad Balear. Palma de Mallorca: Consellería de Sanitat i Seguretat Social. Govern Balear; 1991.
  
  - Conte A, Grases F, Costa-Bauzá A, García-Raja AM, Ozonas M. Avances en la investigación de la litiasis urinaria. En: Grupo Masson, editor. *Urología. Litiasis urinaria.* Madrid: Garsi; 1999. p. 123-29.
  
  - Conte A, Roca P, Genestar C, Grases F. Uric acid and its relationship with glycosaminoglycans in normal and stone-former subjects. *Nephron.* 1989; 52: 162-5.
  
  - Cordova A, Navas FJ. Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. *Ann Nutr Metab.* 1998; 42: 274-82.
  
  - Costa Bauzá A, Barceló C, Perelló J, Grases F. Synergism between the brushite and hydroxyapatite urinary crystallization inhibitors. *Int Urol Nephrol.* 2003; 34: 447-51.

- Costello LC, Stacey R, Franklin R. Parathyroid hormone effects on soft tissue citrate levels. *Horm Metab Res.* 1970; 2: 242-5.
- Costill DL. Sweating: Its composition and effects on body fluids. *Ann NY Acad Sci.* 1977; 160: 160-74.
- Curham GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol.* 1994; 151: 838-41.
- Dalet F, Segovia T, Del Rio G, Barceló P, Villar A. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos en la orina: su importancia en el diagnóstico del origen de las hematurias. *Rev Clin Esp.* 1987; 181: 1455-7.
- Daniels J, Fitts R, Sheehan G, editores. *Clinical aspects of distance running.* En: *Conditioning for distance running.* New York: John Wiley & Sons; 1978. p. 69-92.
- Danielson BG, Pak CYC, Smith LH, Vahlensieck W, Robertson WG. Treatment of idiopathic calcium stone disease. *Calcif Tissue Int.* 1983; 35: 715-9.
- Darnell A, Poch E. Estructura y funcionalismo renal. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna. Vol I.* Madrid: Harcourt; 2000. p. 993-1002.
- Daudon M. Drug-induced urinary calculi in 1999. *Prog Urol.* 1999; 9: 1023-33.
- Daudon M, Jungers P. Patogenia de la litiasis urinaria. En: Caralps A, Rapado A, Saladié JM, Pérez-Castro E. *Litiasis urinaria.* Barcelona: Doyma; 1991. p. 3-11.

- Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc.* 1993; 7: 1081-104.
  
- Davidson RJ. Exertional haemoglobinuria: A report of three cases with studies on the haemolytic mechanism. *J Clin Pathol.* 1964; 17: 536-40.
  
- De Cree C. Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. *Sports Med.* 1998; 25: 369-406.
  
- De Fuentes A. Clasificación, farmacodinamia, indicaciones terapéuticas. En: López B, Bellot F, Carrasco MA, de Fuentes A, editores. *Estudios sobre el balneario de Solán de Cabras (Cuenca)*. Madrid: Anales de la Real Academia de Farmacia; 1980.
  
- DeRuisseau KC, Chevront SN, Haymes EM, Sharp RG. Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002; 12: 428-37.
  
- Desmars JF, Tawashi R. Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. *Biochim Biophys Acta.* 1973; 313: 256-67.
  
- Deuster PA, Dolev E, Kyle SB, Anderson RA, Schoemaker EB. Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. *J Appl Physiol.* 1987; 62: 545-50.
  
- Deuster PA, Singh A. Responses of plasma magnesium and other cations to fluid replacement during exercise. *J Am Coll Nutr.* 1993; 12: 286- 93.

- Dolva O, Jorgensen H. Urinary excretion of calcium in relation to age and sex in normal subjects (Norw). *Nordidsskr Nor Laegeforen*. 1978; 24: 1149-58.
- Dorner K, Campos R, Bornsens S. Further evaluation of the SG test strip for estimation of urine osmolality. *J Clin Biochem*. 1984; 22: 419-25.
- Drach GW. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Campbell S, editores. *Urology*. Philadelphia: Saunders Company; 1992. p. 2085-156.
- Duma E, Orbai P, Derevenco P. Blood levels of some electrolytes and hormones during exercise in athletes. *Rom J Physiol*. 1998; 35: 55-60.
- Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol*. 2002; 68: 3841-7.
- Dussol B, Geider S, Lilova A, Leonetti F, Dupuy P, Daudon M, et al. Analysis of the soluble organic matrix of five morphologically different kidney stones. Evidence for a specific role of albumin in the constitution of the stone protein matrix. *Urol Res*. 1995; 23: 45-51.
- Ebisuno S, Morimoto S, Yasukawa S, Ohkawa T. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. *Br J Urol*. 1991; 67: 237-40.
- Eichner ER. Hematuria: a diagnostic challenge. *Phys Sportsmed*. 1990; 18: 53-63.

- Elliot JS. Calcium oxalate urinary calculi, clinical and chemical association. *Medicine*. 1983; 62: 36-43.
  
- Embon QM, Rose GA, Rosebaum T. Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol*. 1999; 66: 357-62.
  
- Esen T, Akinci M, Tellaloglu S, Kocak A. Role of inhibitor deficiency in urolithiasis. II. Deficiency grade-adjusted and intermittent augmentation therapy for magnesium and citrate deficiency. *Eur Urol*. 1991; 19: 244-8.
  
- Espinós D, Alvarez JL, Lozano C, Del Río A, Rico H, Rubio P, et al. Metabolismo proteico. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Vol II. Barcelona: Doyma; 1988. p. 1672-701.
  
- Esteve J. Influencia del ejercicio físico sobre los principales factores de riesgo de la nefrolitiasis [tesis]. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia; 2001.
  
- Ettinger B. Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis?. *J Urol*. 1989; 141: 738-41.
  
- Farquhar WB, Kenney WL. Age and renal prostaglandin inhibition during exercise and heat stress. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 1936-43.
  
- Farquhar WB, Morgan AL, Zambraski EJ, Kenney WL. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 598-604.
  
- Fasset RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*. 1982; 1: 1432-3.

- Fasset RG, Owen JE, Fairley J, Birch DF, Fairley KF. Urinary red cell morphology during exercise. *Br Med J.* 1982; 285: 1455-7.
- Fellström B, Danielson BG, Karlstom B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B, et al. Effects of high intake of dietary animal protein in mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol.* 1984; 56: 263-9.
- Fernández I. Proteínas inhibidoras y facilitadoras de la litogénesis renal. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 1996.
- Fernández JM, Diego AM, Fernández VJ. Hormonas y ejercicio. En: González Gallego J. *Fisiología de la actividad física y del deporte.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p. 95-128.
- Ferré J. La cirugía del hiperparatiroidismo en litiasis renal e hiperparatiroidismo primario. Barcelona: Pulso Ed; 1987.
- Ferrie BG, Scott R. Occupation and urinary tract stone disease. *Urology.* 1984; 24: 443-45.
- Feuchuck DM, Robertson WG, Hughes H. Nephrocalcin in Saudi Arabian stone-formers and controls. Cairns: 7th Inter Symposium on Urolithiasis; 1992.
- Finch AM, Kasidas GP, Rose GA. Urine composition in normal subjects after ingestion of oxalate rich foods. *Clin Sci.* 1981; 60: 411-18.
- Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974; 1: 181-218.

- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol.* 1978; 15: 442-8.
  
- Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am J Physiol.* 1962; 203: 671-5.
  
- Fleiszig SMJ, Evans DJ, Do N, Vallas V, Shin S Mostov KE. Epithelial cell polarity affects susceptibility to pseudomona aeruginosa invasion and cytotoxicity. *Infect Immun.* 1997; 65: 2861-7.
  
- Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. Washington DC: National Research Council. Academy of Sciences; 1980.
  
- Fraij BM. Separation and identification of urinary proteins and stone-matrix proteins by mini-slab sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Clin Chem.* 1989; 35: 658-62.
  
- Francis KT, MacGregor R. Effect of exercise in the heat on plasma renin and aldosterone with either water or a potassium-rich electrolyte solution. *Aviat Space Environ Med.* 1978; 49: 461-65.
  
- Frank M, de Vries A. Prevention of urolithiasis. *Arch Environ Health.* 1966; 13: 625-30.
  
- Frank M, de Vries A, Lazebrink J, Kochwa S. Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel. *J Urol.* 1959; 81: 497-504.
  
- Franzen A, Heinegard D. Isolation and characterisation of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J.* 1985; 232: 715-24.

- Freund BJ, Shizuru EM, Hashiro GM, Claybaugh JR. Hormonal, electrolyte and renal responses to exercise are intensity dependent. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 900-6.
- Galbo H. Endocrinology and metabolism in exercise. *Curr Probl Clin Biochem.* 1982; 11: 26-44.
- Ganong G, editor. *Fisiología Médica.* México: El Manual Moderno, S.A; 1990.
- García E, Berenguer A, Lovaco F, Sastre A, Avila S, Verdú F, et al. Litiasis oxalocálcica tras resección intestinal. *Actas Urol Esp.* 1983; 2: 137-140.
- García Cuerpo E. Tratamiento médico de la litiasis. En: Jiménez Cruz JA, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología.* Barcelona: JR Proas; 1993. p. 783-92.
- García F, García F, Ribas J. Relaciones entre diuresis, pH de la orina y litogénesis. *Actas Urol Esp.* 1999a; 23: 202-13.
- García F, García F, Ribas J. Diuresis acuosa y profilaxis de la nefrolitiasis recidivante. *Actas Urol Esp.* 1999b; 28: 296-308.
- García R, Rojo JM. Función renal y ejercicio físico. En: González Gallego J. *Fisiología de la actividad física y del deporte.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p. 223-33.
- Gardner KD. Athletic Pseudonephritis. Alterations of the urine sediment by athletic competition. *JAMA.* 1956; 161: 613-7.
- Gardner KD. Athletic nephritis: pseudo and real. *Ann Intern Med.* 1971; 75: 966-67.

- Gardner KD. Ejercicio y riñón. En: Appenzeller O, editor. Medicina Deportiva. Barcelona: Doyma; 1991. p. 235-42.
  
- Geider A, Dussol B, Nitsche S, Veessler S, Berthezene P, Dupuy P, et al. Calcium carbonate crystals promote calcium oxalate crystallization by heterogeneous or epitaxial nucleation: possible involvement in the control of urinary lithogenesis. *Calcif Tissue Int.* 1996; 59: 33-7.
  
- Gianotti M, Genestar C, Palou A, Pons A, Conte A, Grases F. Investigation of GAGs on 24-hour and 2-hour urines from calcium oxalate stone formers and healthy subjects. *Int Urol Nephrol.* 1989; 21: 281-8.
  
- Giebel W. Sport in der Prävention und Therapie von Harnsteinerkrankungen. *Sportmedizin. Z Ärtztl Fortbild.* 1987; 81: 1261-4.
  
- Gill WB, Jones KW, Ruggiero KJ. Protective effects of heparin and other sulfated glycosaminoglycns on crystal adhesion to injured urothelium. *J Urol.* 1981; 127: 152-4.
  
- Gill WB, Silvert MA, Roma MJ. Supersaturation levels and crystallization rates of calcium oxalate from urines of normal humans and stone formers determined by a <sup>14</sup>C-oxalate technique. *Invest Urol.* 1974; 12: 203-9.
  
- Gilli P, De Paoli E, Vitali E, Tataranni G, Farinelli A. Exercise-induced abnormalities in long-distance runners. *Int. J. Sports Med.* 1984; 5: 237-40.
  
- Goldberg J. Jogger's kidney: A case of acquired nephroptosis. *N Engl J Med.* 1981; 305: 590.

- Godfarb DS. Microorganisms and calcium oxalate stone disease. *Nephron Physiol.* 2004; 98: 48-54.
- Goldfarb DS. Dietary factors in the pathogenesis and profilaxis of calcium nephrolitiasis. *Kidney Int.* 1988; 34: 544-55.
- Goldszer RC, Siegel AJ. Renal abnormalities during exercise. En: Strauss RH, editor. *Sports Medicine.* Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 130-9.
- Gómiz JJ, Alférez C. Litiasis renal. En: Alférez Villalobos C, editor. *Urología Básica.* Madrid: Jarpyo; 1988. p. 127-36.
- González-Calvin JL, Raya J, García J, Gil B, Mora J, Núñez J, et al. Efectos de la ingestión de sacarosa sobre la diuresis, calciuria y otros constituyentes urinarios en sujetos sanos. *Rev Clin Esp.* 1981; 160: 293-7.
- Goodman C, Rogers GG, Vermaak H, Goodman MR. Biochemical responses during recovery from maximal and submaximal swimming exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1985; 54: 436-41.
- Goswami AK, Singhal P, Wagner JD. Effect of matrix on calcium oxalate monohydrate crystall binding by OK cells. *J Urol.* 1994; 151 (Suppl): 425A.
- Goto H, Ito A, Mikami T. Effect of exercise on urate excretion. *Nippon Seirigaku Zasshi.* 1989; 51: 208-20.
- Graig FA, Siegel E. Distribution in blood and excretion of Zn in man. *Proc Soc Exp Biol.* 1960; 104: 391.

- Granner DK. Regulación de la expresión genética. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México, D.F.: El Manual Moderno; 1997. p. 521-39.
  
- Grases F, Conte A. Urolithiasis, inhibitors and promoters. Urol Res. 1992; 20: 86-8.
  
- Grases F, Conte A, Coll R, Genestar C. The role of hyperoxaluria in the formation of calcium oxalate urinary calculi, and its associations with other biochemical measurements. Scand J Urol Nephrol. 1990; 24: 211-3.
  
- Grases F, Conte A, Genestar C, Costa-Bauzá A. Inhibitors of calcium oxalate crystallization and urolithiasis. Urol Int. 1992a; 48: 409-14.
  
- Grases F, Conte A, Gil JJ. Simple method for the study of heterogeneous nucleation in calcium oxalate urolithiasis. Br J Urol. 1988; 61: 468-73.
  
- Grases F, Conte A, March JG, Simonet BM, Prieto RM, Cost-Bauzá A, Pizá P, García-Raja A.  
Comparación de los niveles de fitato urinario en litiásicos oxalocálcicos e individuos sanos. Efecto de la dieta en la excreción de ácido fítico. Libro de Resúmenes. A Coruña: XI Reunión Nacional de Urolitiasis y Endoscopia Urinaria; 1999. p 51.
  
- Grases F, Conte A, Simonet BM, Vucenit I, Prieto RM, Prieto A, Costa-Bauzá AM, Shamsuddin AM, March JG, Garcia-Raja A, Pizá P. Estudio farmacocinético del fitato en humanos. Libro de Resúmenes. Andorra la Vella: XIII Reunión Nacional de Litiasis y Endoscopia Urinaria; 2001. p. 33.

- Grases F, Costa-Bauzá A. Phytate (IP6) is a powerful agent for preventing calcifications in biological fluids: usefulness in renal lithiasis treatment. *Anticancer Res.* 1999; 19: 3717-22.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Conte A. Studies on structure of calcium oxalate monohydrate renal papillary calculi. Mechanism of formation. *Scanning Microscopy.* 1993; 7: 1067-74.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Conte A, Pizá P. Inhibidores de la cristalización y urolitiasis. En: Grupo Masson, editor. *Urología. Litiasis urinaria.* Madrid: Garsi; 1999. p. 87-97.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, March JG. Artificial simulation of the early stages of renal stone formation. *Br J Urol.* 1994; 74: 298-301.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Llobera A. Glucoproteínas, glucosminglucanos y urolitiasis. *Med Clin.* 1995; 105: 31-5.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J.* 2006; 5: 23.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Conte A, March JG, García-Raja A. Inhibidores de la cristalización y litiasis úrica. Libro de Resúmenes. A Coruña: Reunión Nacional de Urolitiasis y Endoscopia Urinaria; 1999. p. 52.
  
- Grases F, Costa-Bauzá A, Söhnel O. *Cristalización en disolución. Conceptos básicos.* Barcelona: Reverté; 2000.

- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. Study of the early stages of renal formation: experimental model using urothelium of pig urinary bladder. *Urol Research*. 1996; 24: 305-11.
  
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. Development of Calcium Oxalate Crystals on Urothelium: Effect of Free Radicals. *Nephron*.. 1998; 78: 296-301.
  
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997; 263: 43-55.
  
- Grases F, García-González R, Genestar C, Torres JJ, March JG. Vitamin A and urolithiasis. *Clin Chim Acta*. 1998; 269: 147-57.
  
- Grases F, Genestar C, Conte A. Inhibidores de la litiasis renal: evolución histórica, situación actual y perspectivas futuras. *Med Clin*. 1988; 90: 83-7.
  
- Grases F, Genestar C, Conte A. Facilitadores de la litiasis renal oxalocálcica: nucleación heterogénea y capacidad de agregación. *Med Clin*. 1989; 93: 189-94.
  
- Grases F, Gil JJ, Conte A. Urolithiasis inhibitors and calculus nucleation. *Urol Res*. 1989; 17: 163-6.
  
- Grases F, Isern B, Sanchis P, Perelló, J, Torres JJ, Costa-Bauzá A. Phytate acts as an inhibitor in formation of renal calculi. *Front Biosci*. 2007; 12: 2580-7.
  
- Grases F, Kroupa M, Costa-Bauzá A. Studies on calcium oxalate monohydrate crystallization: influence of inhibitors. *Urol Research*. 1994; 22: 39-43.

- Grases F, March P. A study about some phosphate derivates as inhibitors of calcium oxalate crystal growth. *J Crystal Growth*. 1989; 96: 993-5.
- Grases F, March JG, Prieto RM., Simonet BM., Costa Bauzá A, Garcia-Raja A, Conte A. Urinary Phytate in calcium oxalate stone-formers and healthy people. Dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34: 162-4.
- Grases F, Masarová L, Söhnel O, Costa-Bauzá A. Agglomeration of calcium oxalate monohydrate in synthetic urine. *Br J Urol*. 1992b; 70: 240-6.
- Grases F, Millan A, Söhnel O. Role of agglomeration in calcium oxalate monohydrate urolithiasis development. *Nephron*. 1992; 61: 145-50.
- Grases F, Ramis M, Costa Bauzá A. Effects of fitate and pyrophosphate on brushite and hydroxiapatite crystallization. Comparison with the action of other polyphosphates. *Urol Res*. 2000; 28: 136-40.
- Grases F, Ruiz J, Costa-Bauzá A, Coll R, Conte A. Zinc, copper and oxalocalcic urolithiasis. *Urol Int*. 1993; 50: 205-8.
- Grases F, Söhnel O. Mechanism of oxalocalcic renal calculi generation. *Int Urol Nephrol*. 1993; 25: 209-14.
- Gray D, Laing M, Nel F, Naude J. Composition of urinary calculi in the Durban area. *S Afr Med J*. 1982; 61: 121-5.
- Grimby G. Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads. *J Appl Physiol*. 1965; 20: 1294-8.

- Grover PK, Ryall RL, Marshall VR. Calcium oxalate crystallization in urine: Role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int.* 1992; 41: 149-54.
  
- Guillén ML. Epidemiología genética y molecular de la cistinuria en la Comunidad Valenciana. [Tesis]. Universidad de Valencia; 2000.
  
- Guyton AC, Hall JE, editores. Tratado de Fisiología Médica. 9ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2000.
  
- Guyton AC, Hall JE, editores. Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
  
- Hallson PC, Rose GA, Sulaiman S. Urate does not influence the formation of calcium oxalate crystals in whole human urine at pH 5,3. *Clin Sci.* 1982; 62: 421-5.
  
- Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW. Oxalobacter sp. Reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int.* 2006; 69: 691-8.
  
- Hatch M, Mulgrew S, Bourke E, Keogh B, Costello J. Effects of megadoses of ascorbic acid on serum and urinary oxalate. *Eur Urol.* 1980; 6: 166-9.
  
- Hautmann RE. The stomach: A new and powerful oxalate absorption site in man. *J Urol.* 1993; 149: 1401-4.
  
- Helzer-Julín M, Latin RW, Mellion MB. The effect of exercise intensity and hydration on athletic pseudonephritis. *J Sports Med Phys Fitness.* 1988; 28: 324-9.

- Hennequin C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P. Évaluation du risque lithogène dans la lithiase rénale. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. *Presse Med.* 1995; 24: 1559-62.
  
- Hennequin C, Lalanne V, Lacour B, Drueke T. A new approach to studying inhibitors of calcium oxalate crystal growth. *Urol Res.* 1993; 21: 101-8.
  
- Heptinstall RH. *Pathology of the kidney.* Boston: Little Brown; 1974.
  
- Hernando C. Ergoforesis de los componentes lácticos, ventilatorios y cardiovasculares del Fenómeno Umbral [tesis]. Castellón. Universitat Jaume I; 2006.
  
- Hershkowitz M. Penile frostbite, an unforeseen hazard of jogging. *N Engl J Med.* 1977; 296: 178.
  
- Hess B. The role of Tamm-Horsfall glycoprotein and Nephrocalcin in calcium oxalate monohydrate crystallization processes. *Scanning Microsc.* 1991; 5: 689-95.
  
- Hess B. Tamm-Horsfall glycoprotein. Inhibitor or promotor of calcium oxalate monohydrate crystallization processes?. *Urol Res.* 1992; 20: 83-6.
  
- Hess B, Jordi S, Zipperle L, Ettinger E, Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 366-74.

- Hess B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. *Am J Physiol.* 1991; 260: 569-78.
  
- Hess B, Ryall RL, Kavanagh JP, Khan SR, Kok DJ, Rodgers AL, et al. Methods for measuring crystallization in urolithiasis research: why, how, and when?. *Eur Urol.* 2001; 40: 220-30.
  
- Hesse A, Wuzel H, Classen A, Vahlensieck W. An evaluation of test sticks used for the measurement of the specific gravity of urine from patients with stone disease. *Urol Res.* 1985; 13: 185-8.
  
- Hirayama M, Wang Z, Nishi K, Ogawa A, Ishimatu T, Ueda S, et al. Effect of desmodium styracifolium-triterpenoid on calcium oxalate renal stones. *Br J Urol.* 1993; 71: 143-7.
  
- Hodgkinson A. Uric acid disorders in patients with calcium stones. *Br J Urol.* 1976; 48: 1-6.
  
- Hodgkinson A. *Oxalic acid in Biology and Medicine.* London: Academic Press; 1977.
  
- Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis. A prospective randomized study. *Br J Urol.* 1994; 73: 362-5.

- Hofbauer J, Steffan I, Hobarth K, Vujicic G, Schwetz H, Reich G, et al. Trace elements and urinary stone formation: new aspects of the pathological mechanism of urinary stone formation. *J Urol.* 1991; 145: 93-6.
  
- Hokama S, Toma C, Iwanaga M, Morozumi M, Sugaya K, Ogawa Y. Oxalate degrading *Providencia rettgeri* isolated from human stools. *Int J Urol.* 2005; 12: 533-8.
  
- Hoover DL, Cromie WJ: Theory and management of exercise-related hematuria. *Phys Sportsmed.* 1981; 9: 91-7.
  
- Hope B, Beck B, Gatter N, von Unrhu G, Tischer A, Hesse A, Laube N, Kaul P, Sidhu H. *Oxalobacter formigenes*: a potential tool the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006; 70: 1198-200.
  
- Hope B, von Unrhu G, Laube N, Hesse A, Sidhu H. Oxalate degrading bacteria: new treatment option for patients with primary and secondary hyperoxaluria?. *Urol Res.* 2005; 33: 372-5.
  
- Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol.* 1983; 130: 1115-8.
  
- Howenstine JA. Exertion-induced myoglobinuria and hemoglobinuria. *JAMA.* 1960; 173: 99-499.
  
- Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology.* 2003; 62: 1123-8.

- Hughes J, Norman RW. Diet and calcium stones. *Can Med Assoc J.* 1992; 146: 137-43.
  
- Huttonen NP, Käär ML, Pietiläinen M. Exercise-induced proteinuria in children and adolescent. *Scand J Clin Invest.* 1981; 41: 583-7.
  
- Ibarz JM, Arquillue A. Asociación de hiperoxaluria e hiperuricuria en los trastornos metabólico-minerales de la urolitiasis. *Reun Reg Asoc Esp Urol.* 1979; 2: 235-41.
  
- Ibarz JM, Arquillue A, Gracia S, Nogueras MA. Magnesio y litiasis renal. *Reun Reg Asoc Esp Urol.* 1981; 2: 251-61.
  
- Ibarz JM, Lázaro J, Rioja LA. Litiasis: epidemiología, litogénesis y clasificación. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA, editores. *Tratado de Urología.* Barcelona: JR Prous; 1993. p. 741-81.
  
- Iitaka K, West CD. The renal calculus and asymptomatic hematuria. A possible cause of exaggerated exercise hematuria. *J Pediatr.* 1978; 92: 774-6.
  
- Ilmuradov KL, Siluianova VA. Therapeutic physical exercise before and after an operation on the kidney in nephrolithiasis patients. *Urol Nefrol.* 1995; 1: 26-9.
  
- Irving RA, Noakes TD, Irving GA, Van Zyl-Smit R. The immediate and delayed effects of marathon running on renal function. *J Urol.* 1986a; 136: 1176-80.
  
- Irving RA, Noakes TD, Rodgers AL, Swartz L. Crystalluria in Marathon Runners. 1. Standard Marathon – Males. *Urol Res.* 1986b; 14: 289-94.

- Iwato S, Nagao K, Ichihata T. Changes in plasma electrolytes during exercise in normal subjects with special reference to the concentration of potassium and inorganic phosphate (Pi). *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1993; 31: 816-25.

- Jaeger P, Robertson WG. Role on dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. *Nephron Physiol*. 2004; 98: 64-71.

- Jenkins AD. Metabolic stone disease. *J Urol*. 1992; 148: 998-9.

- Jiménez J, Macarulla JM. Físico-química fisiológica. Madrid: Interamericana; 1975.

- Jiménez A, Arrabal M, Miján JL, Galisteo R, Sánchez J, Tinaut J, Zuluaga A. Hipocitraturia y litiasis urinaria. Libro de Resúmenes de la

XI Reunión Nacional de Urolitiasis y Endoscopia Urinaria; A Coruña. 1999. p. 58.

- Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tiss Res*. 1973; 11: 269-80.

- Jungers P, Daudon M. Formas especiales de litiasis urinaria. En: Caralps A, Rapado A, Saladié JM, Pérez-Castro E, editores. Litiasis urinaria. Barcelona: Doyma; 1991. p. 89-99.

- Kachadorian W. The effects of activity on renal function. En: Alexander JF, Serfas RC, Tripton CM, editores. Fitness and Exercise. Chicago: Athletic Institute; 1972. p. 97-116.

- Kachadorian W, Johnson RE. Athletic pseudonephritis in relation to rate of exercise. *Lancet*. 1970a; 1: 472.
  
- Kachadorian W, Johnson RE. Renal response to various rates of exercise. *J Appl Physiol*. 1970b; 28: 748-52.
  
- Kancha RK, Anasuya A. Contribution of vitamin A deficiency to calculogenic risk factors of urine: studies in children. *Biochem Med Met Biol*. 1992; 47: 1-9.
  
- Kaneko T, Koizumi T, Takezaki T, Sato A. Urinary calculi associated with solvent abuse. *J Urol*. 1992; 147: 1365-6.
  
- Kanwar TS, Rosenzweig LJ, Linker A. Decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans in diabetic. Biochemical and autoradiographic evidence. *Proc Acad Sci USA*. 1983; 80: 2272-5.
  
- Karlsson KA. Animal glycosphingolipids as membrane attachment sites for bacteria. *Ann Rev Biochem*. 1989; 58: 309-50.
  
- Karnisky LP, Aronson PS. Anion exchange pathway for Cl-transport in rabbit renal microvillus membranes. *Am J Physiol*. 1987; 253: 513-9.
  
- Kawakami Y, Kishi F, Uchiyama K, Irie T, Murao M. Changes in potassium content on erythrocytes during exercise in man. *Eur J Clin Invest*. 1975; 12: 391-5.
  
- Kikukawa A, Kobayashi A. Changes in urinary zinc and copper with strenuous physical exercise. *Aviat Space Environ Med*. 2002; 73: 991-5.

- Kilgore JL, Pendlay GW, Reeves JS, Kilgore TG. Serum chemistry and haematological adaptations to 6 weeks of moderate to intense resistance training. 2002; 16: 509-15.
  
- Kissane JM, Smith MG. Pathology of infancy and childhood. San Luis: C.V. Mosby; 1967.
  
- Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. J Am Diet Assoc. 1999; 99: 200-6.
  
- Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. Nephron Exp Nephrol. 2004; 98: 55-60.
  
- Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. J Urol. 2005; 173: 478.
  
- Kleinschmidt K, Mahlmann A, Hautmann R. Microbial degradation of dietary oxalate in the human gut and urinary oxalate concentrations in patients with calcium oxalate urolithiasis and control persons. Invest Urol (Berl). 1994; 5: 222-4.
  
- Knochel JP. Potassium deficiency during training in the heat. Ann N Y Acad Sci. 1977; 170: 175-82.
  
- Kobayashi H. Endogenous anti-inflammatory substances, inter-alpha-inhibitor and bikunina. Biol Che. 2006; 387: 1545-9.
  
- Koeppen B, Giebisch G, Malnic G. Mechanism and regulation of renal tubular acidification. En: Seldin DW, Giebisch G, editores. The kidney. New York: Raven Press; 1985. p. 1492-525.

- Kohri K, Ishikawa Y, Iguchi M, Kurita T, Okada Y, Yoshida O. Relationship between the incidence infection stones and the magnesium-calcium ratio of tap water. *Urol Res.* 1993a; 21: 269-72.
  
- Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, et al. Structure and expresión of the mRNA-enconding urinary stone protein (osteopontin). *J Biol Chem.* 1993b; 15: 180-4.
  
- Kohjimoto Y, Shinka T, Morimoto S, Nishihata M. Future perspective on the prevention of nephrolitiasis. *Hinyokika Kiyo.* 2004; 50: 591-6.
  
- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet.* 1986; 1: 1056-8.
  
- Kosunen KJ, Pakarinen AJ. Plasma renin, angiotensin II, and plasma and urinary aldosterone in running exercise. *J Appl Physiol.* 1976; 41: 23-9.
  
- Koul H, Ebisuno S, Yanagawa M, Scheid C, Menon M. Oxalate transport by renal proximal tubular epithelial cells (LLC PK1). *J Urol.* 1992; 147: 329A.
  
- Kumar V, Farell G, Lieske KC. Whole urinary proteins coat calcium oxalate monohidrate to greatly decrease their adhesion to renal cells. *J Urol.* 2003; 170: 221-5.
  
- Kunita H, Obara T, Komatsu T, Hata S, Okamoto M. The effects of dietary sodium on the diurnal activity of the renin-angiotensin-aldosterone system and the excretion of urinary electrolytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43: 756-9.
  
- Kuo S, Aronson PS. Oxalate transport via the sulfate / HCO<sub>3</sub> exchanger in rabbit renal basolateral membrane vesicles. *J Biol Chem.* 1988; 263: 9710-7.

- Kwac C, Kim HK, Kim EC, Choi MS, Kim HH. Urinary oxalate levels and the enteric bacterium *Oxalobacter formigenes* in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Eur Urol.* 2003; 44: 475-81.
  
- Lahme S, Strohmaier WL, Hoelz KJ. Spot urine specimens for metabolic evaluation of stone formers. En: Pak CY, Resnick MI, Preminger GM, editores. VIII International Symposium on Urolithiasis. Dallas: Millet the Pinter Inc; 1996. p. 429-41.
  
- Lamb DR. Hydration: Critical to Athletic Performance. GSSI Guidelines Article. January 2002.
  
- Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, Sonnekus MI, Margolius LP. Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: Dietary and other risk factors. *Br J Urol.* 1991; 68: 454-8.
  
- Lancina Martín JA. Evaluación metabólicomineral del paciente con litiasis urinaria. En: Grupo Masson, editor. *Urología. Litiasis urinaria.* Madrid: Garsi; 1999. p. 71-81.
  
- Lancina Martin JA. *Litogénesis urinaria de origen metabólico.* Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2002.
  
- Leslie SW. Hypercalciuria. *E Medicine J.* 2000; 2: 49-53.
  
- Lian JB, Prien EL, Glimcher MJ, Gallop PM. The presence of protein bound  $\gamma$ -carboxyglutamate in calcium containing renal stones. *J Clin Invest.* 1977; 59: 1151-7.

- Lijnen P, Hespel P, Fagart R, Lysens R, Vaden Eynde E, Amery A. Erythrocyte, plasma and urinary magnesium in men before and after a marathon. *Eur J Appl Physiol*. 1988; 58: 252-6.
  
- Ljunghall S, Danielson BG. A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol*. 1984; 56: 122-4.
  
- Ljunghall S, Joborn H, Roxin LE, Rastad J, Wide L, Akerstrom G. Prolonged low-intensity exercise raises the serum parathyroid hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986; 25: 535-42.
  
- Lonsdale K. Epitaxy as growth factor in urinary calculi and gall stones. *Nature*. 1968; 217: 56-63.
  
- López J, Fernández A. *Fisiología del ejercicio*. Madrid: Panamericana; 1998.
  
- López M, Nakagawa Y, Coe FL, Tsai C, Michael AF, Scheinman JL. Immunochemistry of urinary calcium oxalate cristal growth inhibitor (CGI). *Kidney Int*. 1986; 29: 829-33.
  
- Lynn LK, Shenkin A, Marshall RD. Factors affecting excretion of human urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Clin Sci (Colch)*. 1982; 62: 21-6.
  
- Maher JT, Jones LG, Hartley LH, Williams GH, Rose LI. Aldosterone dynamics during graded exercise at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1975; 39: 18-22.
  
- Marcos E, Ribas J. Kinetics of plasma potassium concentration during exhausting exercise in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995; 71: 207-14.

- Marsh DJ. Renal physiology. New York: Raven Press; 1983.
- Marshall RW, Robertson WG. Nomograms for the estimation of the saturation of urine with calcium oxalate, calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, uric acid, sodium acid urate, ammonium acid urate and cystine. Clin Chim Acta. 1976; 72: 253-60.
- Martínez ME, Salinas M, Miguel JL, Herrero E, Gómez P, García J, et al. Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. Nephron. 1985; 40: 440-50.
- Marrella M, Guerrini F, Solero PL, Tregnaghi PL, Schena F, Velo GP. Blood copper and zinc changes in runners after a marathon. J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1993; 7: 248-50.
- Massey LK, Rohman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. J Am Diet Ass. 1993; 93: 901-6.
- Massry SH, Friedler RM, Coburn JW. Excretion of phosphate and calcium. Archiv Intern Med. 1973; 131: 828-59.
- Massry SH, Katz AI, Agmon J, Toor M. Effect of water diuresis on electrolyte and hydrogenion excretion in hot climate. Nephron. 1968; 5: 124-33.
- Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez E. Tabla de composición de alimentos españoles. Granada: Universidad de Granada; 1996.
- Mayayo E. Litogénesis. Fenómenos locales. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 77-94.

- Maughan RJ, Noakes TD. Fluid replacement and exercise stress. A brief review of studies on fluid replacement and some guidelines for the athletes. *Sports Med.* 1991; 12: 16-31.
  
- Mayes PA. Oxidación biológica. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. *Bioquímica de Harper*. México, D.F.: El Manual Moderno; 1994a. p. 135-42.
  
- Mayes PA. Nutrición. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. *Bioquímica de Harper*. México, D.F.: El Manual Moderno; 1994b. p. 715-27.
  
- McConell GK, Burge CM, Skinner SL, Hargreaves M. Influence of ingested fluid volume on physiological responses during prolonged exercise. *Acta Physiol Scand.* 1997; 160: 149-56.
  
- McCormarck M, Dessureault J, Guitard M. The urine specific gravity dipstick: a useful tool to increase fluid intake in stone forming patients. *J Urol.* 1991; 146: 1475-7.
  
- McDonald R, Heganauer J, Wiswell R, Saltman P. Exercise increases urinary calcium. *Int J Sports Med.* 1985; 6: 242-7.
  
- McKelvie RS, Lindinger MI, Heingenhauser GJ, Jones NL. Contribution of erythrocytes to the control of the electrolyte changes of exercise. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991; 69: 984-93.
  
- McLeod R, Curchill DN. Urolithiasis complicating inflammatory bowel disease. *J Urol.* 1992; 148: 974-8.

- McMichael AJ. Kidney stone hospitalisations in relation to changes in vitamin C consumption in Australia. *Community Health Studies*. 1978; 11: 13-9.
- Medina J, Cifuentes L. Necrosis papilar calcificada como núcleo de un cálculo. *Arch Esp Urol*. 1983; 36: 154-8.
- Melin B, Eclache JP, Geelen G, Annat G, Allevard AM, Jarsaillon E, et al. Plasma AVP, neurophysin, renin activity, and aldosterone during submaximal exercise performed until exhaustion in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1980; 44: 141-51.
- Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals: I. A model for urinary stone growth. *Invest Urol*. 1975a; 13: 31-5.
- Meyer JL, Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals: II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest Urol*. 1975b; 13: 36-9.
- Miasnikova NA. The effect of exercise therapy combined with doses of the mineral water "Naftusia" on diuresis in urolithiasis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 1966; 31: 317-22.
- Millán A, Grases F, Söhnel O, Krivánková I. Semi-bath precipitation of calcium oxalate monohydrate. *Crystal Res Technol*. 1992; 27: 31-9.
- Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol*. 1989; 141: 918-20.
- Milliner D. Treatment of the primary hiperoxalurias: a new chapter. *Kidney Int*. 2006; 70: 1305-11.

- Mills JN. Circadian rhythms. En: Passmore R, Robson JS, editores. A companion to medical studies. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1971. p. 1203-11.
  
- Milvy P. Body temperature and fluid balance. Part II. Ann NY Acad Sci. 1977; 301: 98-188.
  
- Milvy P, Colt E, Thornton J. A high incidence of urolithiasis in male marathon runners. J Sports Med Phys Fitness. 1981; 21: 295-8.
  
- Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms of urinary excretion: the relationship between the amount excreted and the circadian changes. J Physiol. 1982; 327: 39-51.
  
- Mittal RD, Kumar R. Gut-inhabiting bacterium Oxalobacter formigenes: role in calcium oxalate urolithiasis. J Endourol. 2004; 18: 418-24.
  
- Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate cristal formation. Kidney Int. 2004; 66: 1159-66.
  
- Modlin M. The etiology of a renal stone: A new concept arising from studies on a stone-free population. Ann R Coll Surg Engl. 1967; 40: 155-78.
  
- Modlin M. Urinary Phosphorylated Inositols and Renal Stone. The Lancet. 1980; 22: 1113-4.
  
- Mohan BD, Sellens MH, McVicar AJ. Effects of moderate exercise on renal function in man. J Physiol (London). 1993; 64: 467-74.

- Montoliu J. Alteraciones del metabolismo del calcio, fosfato y magnesio. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Vol II. Barcelona: Doyma; 1988. p. 1655-62.
- Moriguchi T, Shimomitsu T, Odagiri Y, Fukuda J, Hamano K, Hawaii K, Tomoda A.. Marked increase in urinary bicarbonate and pH caused by heavy muscular exercise with dynamic knee extension. Tohoku J Exp Med. 2002; 198: 31-9.
- Motola JA, Urivetsky M, Molia L, Smith AD. Transmembrane oxalate exchange: Its relationship to idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol. 1992; 147: 549-52.
- Mundie TG, Hare B. Effects of resistance exercise on plasma, erythrocyte, and urine Zn. Biol Trace Elem Res. 2001; 79: 23-8.
- Muñoz JA. Litiasis renal oxalocálcica. Avances En la comprensión de su etiología y mejoras en la metodología analítica para su estudio [tesis]. Departamento de Química Analítica. Universitat Autònoma de Barcelona; 2004.
- Muñoz JA., Salinas D, Ruiz FJ, Valiente M. Variación circadiana del riesgo urinario de formación de oxalato cálcico. Libro de resúmenes de la 16 Reunión Nacional de Litiasis, Endourología y Laparoscopia Urológica. Gran Canaria; 2004. p. 33.
- Murayama T, Tagucho H. The role of the diurna variation of urinary pH in determining stone compositions. J Urol. 1993; 150: 1437-9.

- 
- Murray RK. Glucoproteínas. En: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México D.F.: El Manual Moderno; 1997. p. 761-83.
  
  - Murray RK, Keeley FW. Matriz extracelular. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México D.F.: El Manual Moderno; 1997. p. 783-803.
  
  - Nagashima K, Wu J, Kavouras SA, Mack GW. Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J Appl Physiol.* 2001; 91: 1229-36.
  
  - Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, Feuerman M, Friedman L. Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 1017-23.
  
  - Nakagawa Y, Abram V, Parks JH, Lau HS, Kawooya JK, Coe FL. Urin glycoprotein crystal growth inhibitors: evidence for a molecular abnormality in calciun oxalate nephrolithiasis. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1455-62.
  
  - Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S, Cos FL. Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calciun oxalate nephrolithiasis is deficient in  $\gamma$ -carboxyglutamic acid. *J Clin Invest.* 1987; 79: 1782-7.
  
  - Nakagawa Y, Otsuki T, Coe FL. Elucidation of multiple forms of nephrocalcin by 31P-NMR spectrometer. *FEBS Lett.* 1989; 250: 187-90.

- Nancollas GH. The kinetics of crystal growth and renal stone formation. En: Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W, editores. Urolithiasis Research. New York: Plenum Press; 1976. p. 5-42.
- Nasolodin VV, Russin Via, Vorob'eev Va. Zinc and silicon metabolism in highly trained athletes during heavy exercise [abstract]. Vopr Pitan. 1987; 4: 37-9.
- Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principios de bioquímica. Barcelona. Ediciones Omega; 2005.
- Nesse A, Garbosa G, Romero MC, Bogado CE, Zanchetta JR. Glycosaminoglycans in urolithiasis. Nephron. 1992; 62: 36-9.
- Neumayr G, Pfister R, Hoertnagl H, Mitterbauer G, Getzner W, Ulmer H, Gaenzer H, Joannidis M. The effect of marathon cycling on renal function. Int J Sports Med. 2003; 24: 131-7.
- Neumayr G, Pfister R, Hoertnagl H, Mitterbauer G, Prokop W, Joannidis M. Renal function and plasma volume following ultramarathon cycling. Int J Sports Med. 2005; 26: 2-8.
- Neviackas JA, Bauer JH. Renal function abnormalities induced by marathon running. South Med J. 1981; 74: 1457-60.
- Nielsen AE. Kinetics of Precipitation. New York: Pergamon Press; 1964.
- Nomura S, Wils AJ, Edwards DR, Heath JK, Hogan BL. Developmental expressions of 2ar (osteopontin) and SPARC (osteonectin) RNA as revealed by in situ hybridization. J Cell Biol. 1988; 106: 441-50.

- Nose H, Takamata A, Mack GW, Oda Y, Okuno T, Kang DH, et al. Water and electrolyte balance in the vascular space during graded exercise in humans. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 2757-62.
  
- Osipov LH, Gnilorybov VG. Therapeutic physical exercise in the combined therapy of patients with ureteral calculi. *Voen Med Zh.* 1991; 2: 48-50.
  
- Okuyama M, Yamaguchi S, Yachiku S. Identification of bikunin isolated from human urine inhibits calcium oxalate crystal growth and its localization in the kidneys. *Int J Urol.* 2003; 10: 530-5.
  
- Pak CYC. *Urolithiasis.* Philadelphia: Saunders Company; 1990.
  
- Pak CYC, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1975; 149: 930-2.
  
- Pak CYC, Holt K, Zerwekh JE. Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest Urol* 1979; 17: 138-140.
  
- Pak CYC, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod, MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol.* 1981a; 126: 717-9.
  
- Pak CYC, Nicar M, Northcutt C. The definition of the mechanism of hypercalciuria is necessary for the treatment of recurrent stone formers. En: Berylne GM, Giovannetti S, Thomas S, editores. *Contributions to Nephrology.* Vol 33. Basel: Karger; 1982. p. 136-51.

- Pak CYC, Peters P, Hurt G, Kadesky M, Fine M, Reisman D, y cols. Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am J Med.* 1981b; 71: 615-22.
- Pak CYC, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 863-8.
- Pak CYC, Sakhee K, Crowther C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med.* 1980; 93: 36-42.
- Pak CYC, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol.* 1985; 134: 867-70.
- Pak CYC, Smith LH, Resnick MJ, Weinerth JL. Dietary management of idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol.* 1984; 130: 850-2.
- Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85-90.
- Parks JH, Coe FL. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int.* 1996; 50: 1706-12.
- Peacock M, Nordin BEC. Hypercalciuria of renal stone disease. En: Hodgkinson A, Nordin BEC, editores. *Proceedings of the Renal Stone Research Symposium.* London: Churchill Livingstone; 1969. p. 253-61.
- Pearle MS, Clayman RV. Outcomes and selection of surgical therapies of stone in the kidney and ureter. En: Coe EL, Favus, MJ, Pak CYC, Parks, JH, editores. *Kidney stones, medical and surgical management.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 709-55.

- Pedrajas A, Arrabal M, Miján J, Rodríguez T. Epidemiología de la urolitiasis en la provincia de Granada. Arch Esp Urol. 1984; 37: 491-501.
  
- Pérez Ruiz M. Incidencia de hematuria, proteinuria y alteraciones del sedimento en orina en la competición deportiva. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense; 1995.
  
- Pérez Ruiz M. Función renal y ejercicio físico. En: López Chicharro J, Fernández Vaquero A. Fisiología del Ejercicio. Madrid: Ed Médica Panamericana; 1998. p. 215-29.
  
- Perrone HC, Dos Santos DR, Santos MV, Pinheiro ME, Toporovski J, Ramos QL, et al. Urolithiasis in childhood: Metabolic evaluation. Ped Nephrol. 1992; 6: 54-6.
  
- Peter-Contesse R, Faure H, Didisheim JC. Repercussions renales et urinaires d'un marathon. Schweiz Rundsch Med Prax. 1985; 74: 237-42.
  
- Pfeilschifter J, Kunz D, Mühl H. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. Nephron. 1993; 64: 518-25.
  
- Pieras E. Litiasis de oxalato cálcico monihidrato papilar y de cavidad: Estudio comparativo de factores etiológicos [tesis]. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud. Universidad de las Islas Baleares; 2004.
  
- Pinto B. Fases de la litogénesis. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993a. p. 51-7.
  
- Pinto B. Inhibidores y activadores de la litogénesis. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993b. p. 59-68.

- Pinto B. Historia natural de la litiasis. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993c. p. 69-76.
- Pinto B. Hipercalciuria. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993d. p. 97-113.
- Pinto B. Hiperoxaluria. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993e. p. 115-28.
- Pinto B. Hiperuricuria. En: Pinto B, editor. Litiasis renal. Barcelona: Masson-Salvat; 1993f. p. 129-33.
- Pinto B. Hipomagnesuria, hipocitraturia, cristaluria. En: Pinto B, editor. Litiasis renal.. Barcelona: Masson-Salvat; 1993g. p. 145-50.
- Pinto B, Vives JA, Soler Roselló A. Ausencia del efecto precipitante del ácido úrico sobre el oxalato cálcico. Actas Urol Esp. 1984; 9: 221-4.
- Pizá P, Conte A. Efectos clínicos de los inhibidores de la cristalización en la profilaxis de la recidiva litiásica: Fitatos. Anales de la X Reunión Nacional de Urolitiasis y Endoscopia Urinaria. Las Palmas de Gran Canaria; 1998.
- Pollard TD, Weiss I. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. N Engl J Med. 1970; 283: 803-4.
- Ponce P, Cruz J. Alterações urinarias inducidas pel eforço fisico. Acta Med Port. 1988; 3: 209-11.
- Poortmans JR. Exercise and renal function. Sports Med. 1984; 1: 125-53.

- Poortmans JR. Renal responses in triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24 Suppl: S43.
  
- Poortmans JR, Labilloy D. The influence of work intensity in postexercise proteinuria. *Eur J Appl Physiol.* 1988; 57: 260-3.
  
- Poortmans JR, Mathieu N, De Plaen P. Influence of running different distances on renal glomerular and tubular impairment in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996; 72: 522-7.
  
- Poortmans JR, Vanderstraeten J. Kidney function during exercise in health and diseased humans. Review articles. *Sports Med.* 1994; 18: 419-37.
  
- Power C, Barker DJ, Nelson M, Winter PD. Diet and Renal Stones: a Case-control study. *Br J Urol.* 1984; 56: 456- 9.
  
- Prats D. Litiasis renal. En: Touchard A, Prats D, Coronel F, Naranjo P, Rentero R, editores. *Nefrología y vías urinarias. Colección de lecciones de patología médica Pregrado.* Madrid: Luzán; 1984. p. 201-11.
  
- Preminger GM. The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a view of comprehensive and simplified approaches. *J Urol.* 1989; 141: 760-5.
  
- Preminger GM. Renal calculi: pathogenesis, diagnosis and medical therapy. *Semin Nephrol.* 1992; 12: 200-5.
  
- Puche RC, Vaccaro D, Sánchez A, González A, Sarano HD. Increased fractional excretion of sulphate in stone formers. *Br J Urol.* 1993; 71: 523-6.

- Puigvert A. *Semiología Medular del Riñón*. Barcelona: JIMS; 1984.
  
- Qiu SR, Wierzbicki A, Orme CA, Cody AM, Hoyer JR, Nancollas GH, Zepeda S, De Yoreo JJ. Molecular modulation of calcium oxalate crystallization by osteopontin and citrate. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101: 1811-5.
  
- Rama R, Ibáñez J, Pages T, Callis A, Palacios L. Plasma and red blood cell magnesium levels and plasma creatinine after a 100 km race. *Rev Esp Fisiol*. 1993; 49: 43-7.
  
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937; 105: 1009-14.
  
- Rangnekar GV, Gaur MS. Serum and urinary zinc levels in urolithiasis. *Br J Urol*. 1993; 71: 527-9.
  
- Rapado A. Metabolismo del citrato. En: Rousaud A, Barceló P, editores. *Urolitiasis: Metodología diagnóstica y terapéutica*. Barcelona: Pulso Ediciones; 1992. p. 51-5.
  
- Refsum HE, Stromme SB. Relationship between urine flow, glomerular filtration and urine solute concentrations during prolonged heavy exercise. *Scand J Clin Lab Invest*. 1975; 35: 775-80.
  
- Reid EL, Hills AG. Diffusion of carbon dioxide out of the distal nephron in man during antidiuresis. *Clin Sci*. 1965; 28: 15-28.
  
- Riches E. The history of lithotomy and lithotrithy. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968; 43: 185-9.

- Rivo P, Sánchez O, Azriel S et al. Actualización del papel de la dieta en la nefrolitiasis recidivante. *Nutr Hosp.* 1998; 13: 167-71.
  
- Robert M. Metabolic investigation of calcium oxalate urinary lithiasis: Indicators of lithogenic risk: modalities, applications and perspectives. *Prog Urol.* 1996; 6: 44-51.
  
- Robert M, Boularan AM, Colette C, Averous M, Monnier L. Urinary calcium oxalate saturation in 'stone formers' and normal subjects: an application of the EQUIL2 program. *Br J Urol.* 1994; 73: 358-61.
  
- Robertson WG. Estado metaestable e inhibidores de la cristalización. En: Pinto B, editor. *Litiasis renal.* Barcelona: Salvat; 1976: 67-88.
  
- Robertson WG. Tratamiento médico de la enfermedad litiasica renal. *Eur Urol Update Series.* 1998a; 7: 139-44.
  
- Robertson WG. A simplified procedure for the assesment of the biochemical risk of forming stones in patients with uric acid and / or calcium-containing urinary calculi. *Br J Urol.* 1998b; 81 Suppl: 62.
  
- Robertson WG, Hughes H. Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis. New evidence from studies in the Arabian peninsula. *Scanning Microsc.* 1993; 7: 391-401.
  
- Robertson WG, Peacock D. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clin Sci.* 1972; 43: 499-506.

- Robertson WG, Peacock D. Inhibition of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin Chim Acta*. 1973; 43: 31-9.
- Robertson WG, Peacock D, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB. Risks factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol*. 1978; 50: 449-54.
- Robertson WG, Peacock D, Marshall BW, Marshall DH, Nordin BE. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med*. 1976; 294: 249-52.
- Robertson WG, Peacock M, Nordin BE. Activity products in stone-forming and non-stone-forming urine. *Clin Sci*. 1968; 34: 579-94.
- Robertson WG, Peacock M, Nordin BE. Calcium crystalluria in recurrent renal stone formers. *Lancet*. 1969; 2: 21-4.
- Robertson WG, Scurr DS, Bridge CM. Factors influencing the crystallization of calcium oxalate in urine. A Critique. *J Cryst Growth*. 1981; 53: 182-94.
- Rodgers AL, Greyling KG, Irving RA, Noakes TD. Crystalluria in Marathon Runners II. Ultra-Marathon-Males and Females. *Urol Res*. 1988; 16: 89-93.
- Rodgers AL, Greyling KG, Noakes TD. Crystalluria in Marathon Runners III. Stone-forming subjects. *Urol Res*. 1991; 19: 189-92.
- Rodgers AL, Cox TA, Noakes TD, Lombard CJ. Crystalluria in Marathon Runners IV. Black Subjects. *Urol Res*. 1992; 19: 189-92.
- Rodríguez E, Diaz C. Iron, copper and zinc levels in urine: relationship to various individual factors. *J Trace Elem Med Biol*. 1995; 9: 200-9.

- Rodríguez-Soriano J, Poch E. Enfermedades del túbulo renal. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Vol I. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1110-8.
  
- Rodwell VW. Metabolismo de nucleótidos de purina y pirimidina. En: Murray RK, Mayes PA, Daryl KG, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México D.F: El Manual Moderno; 1997a. p. 431-47.
  
- Rodwell VW. Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de aminoácidos. En: Murray RK, Mayes PA, Daryl KG, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México D.F: El Manual Moderno; 1997b. p. 351- 62.
  
- Rodwell VW. Conversión de aminoácidos en productos especializados. En: Murray RK, Mayes PA, Daryl KG, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. México D.F: El Manual Moderno; 1997c. p. 389-400.
  
- Romero P, Amat M. Epidemiología de la litiasis urinaria en la comarca de la Marina Alta (Alicante). Actas Urol Esp. 1992; 16: 455-61.
  
- Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. New York: McGraw-Hill; 1994.
  
- Rougier G, Babin JP, Dupuy G. Study in man of the blood and urinary effects of intense muscular exercise on certain elements of protein metabolism. Pathol Biol (Paris) 1975; 23: 35-43.
  
- Rousaud A, Barceló P. Urolitiasis: Metodología diagnóstica y terapéutica. Barcelona: Pulso; 1992.

- Ruíz Marcellán FJ, Bernshtam J, Pinto B. Mecanismos de la litogénesis renal. Efecto del tratamiento médico en pacientes hipercalciúricos normocalcémicos después de cinco años. *Actas Urol Esp.* 1983; 2: 99-102.
- Ruml LS, Pearle MS, Pak CYC. Calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 117-33.
- Sabatini S, Arruda JAL, Kurtzman NA. Trastornos del equilibrio ácido-básico. *Clin Med North Am.* 1978; 6: 1223-55.
- Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol.* 1994; 152: 324-7.
- Sakhaee K, Harvey JA, Paladino PK, Whitson P, Pak CYC. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol.* 1993; 150: 310-2.
- Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MCH, Pak CYC. Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 974-9.
- Sarig S, Garti M, Azouri R, Wax Y, Perlberg S. A method for discrimination between calcium oxalate kidney stone formers and normals. *J Urol.* 1982; 128: 645-9.
- Savas S, Senel O, Celikkan H, Ugras A, Aksu ML. Effect of six weeks aerobic training upon blood trace metals levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27: 822-7.
- Schrier RW, Henderson HS, Tisher CC, Tannen RL. Nephropathy associated with heart stress and exercise. *Ann Intern Med.* 1967; 67: 356-76.

- Scientific Committee on Food. Report of Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen. Brussels: European Commission; 2000.
  
- Scott R, Cunningham C, McLelland A, Fell GS, Fitzgerald-Finch OP, McKellar N. The importance of cadmium as a factor in calcified upper urinary tract stone disease: A prospective 7-year study. *Br J Urol.* 1982; 54: 584-9.
  
- Seftel A, Resnick MI. Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 1990; 17: 159-69.
  
- Sejersted OM, Vollestad NK, Medbo JI. Muscle fluid and electrolyte balance during and following exercise. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986; 556: 119-27.
  
- Seldin DW, Giebisch G. The regulation of acid-base balance. New York: Raven Press; 1989.
  
- Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in passive Heymann nephritis in rats. *Am J Physiol.* 1988; 254: 337-44.
  
- Sharma S, Sidhu H, Narula R, Thind SK, Nath R. Comparative studies on the effect of vitamin A, B1, and B6 deficiency on oxalate metabolism in male rats. *Ann Nutr Metab.* 1990; 34: 104-11.
  
- Shiragha H, Min W, Vandusen WJ, Clayman MD, Miner D, Terrell CH, et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89: 426-30.

- Shologon RP. Therapeutic physical exercise in the combined therapy of ureterolithiasis patients at Truskavets health resort. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1984; 4: 49-50.
- Shologon RP, Polesia GV, Skorobogatov MA. Comprehensive treatment using therapeutic gymnastics of ureteral calculi patients at Truskavets health resort. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1978; 2: 49-52.
- Shuster J, Finalyson B, Scheaffer R, Sierakowski R, Zoltek J, Dzegede S. Water hardness and urinary stone disease. *J Urol.* 1982; 128: 422-5.
- Siegel AJ, Hennekens CH, Solomon SH, Von Boeckel B. Exercise related hematuria. Findings in a group of marathon runners. *JAMA.* 1979; 241: 391-2.
- Sierakowski R, Finlayson B, Landes R. Stone incidence as related to water hardness in different geographical regions of de United States. *Urol Res.* 1979; 7: 157-64.
- Singhal PC, Jacobson AL, Mandin H, Hyne IB. Calcium dynamics in idiopathic calcium stone formers. *Biochem Med.* 1983; 29: 122-33.
- Skinner JS, McLellan T. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980; 51: 234-48.
- Smith RF. Exertional rhabdomyolysis in naval officer candidates. *Arch Intern Med.* 1968; 121: 313-9.
- Smith LH. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990; 19: 937-47.

- Smith LH. Diet and hyperoxaluria in the syndrome of idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 370-5.
  
- Smith LH, Van den Berg CJ, Wilson DM. Nutrition and urolithiasis. *N Engl J Med.* 1978; 298: 87-91.
  
- Soucie JM, Coates KJ, Mc Cellan W et al. Relation between geografic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 487-95.
  
- Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEM Microbiol Lett.* 2004; 230: 1-7.
  
- Spicer AJ. Studies on march haemoglobinuria. *Br Med J.* 1970; 1: 155-6.
  
- Sriboonlue P, Prasongwatana V, Tosukhowong P, Tungsanga K, Bovornpadoongkitti S. Increased risk of urinary stone disease by physical exercise. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1996; 27: 172-7.
  
- Staessen J; Fagard R, Hespel P, Lijnen P, Vanhees L, Amery A. Plasma renin system during exercise in normal men. *J Appl Physiol.* 1987; 63: 188-194.
  
- Stathis CG, Zhao S, Carey MF, Snow RJ. Purine loss after repeated sprint bouts in humans. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 2037-42.
  
- Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEMS Microbiol Lett.* 2004; 230: 1-7.
  
- Stokke O. Clinical chemical changes in physical activity. *Scand J Soc Med Suppl.* 1982; 29: 93-101.

- Su CJ, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991; 145: 1092-5.
- Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, Fox IH. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism.* 1980; 29: 254-60.
- Suzuki M, Machida K. Sports and measurements of components in urine: responses of renal blood flow, electrolytes and hormones and of excretion of proteins into urine to exercise. *Rinsho Byori.* 1996; 44: 627-32.
- Takanishi T, Kimura N, Ito T, Morotomi Y, Itani T. The effects of fluid ingestion and its composition on acid uric metabolism during high intensity long term exercise. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 1998; 53: 463-9.
- Tannen RL. The relationship between urine pH and acid excretion. The influence of urine flow rate. *J Lab Clin Med.* 1969; 74: 757-69.
- Tardivel S, Medetognon J, Randoux C, Kebede M, Druke T, Daudon M, et al. Alpha-1-microglobulin: inhibitory effect on calcium oxalate crystallization in vitro and decreased urinary concentration in calcium oxalate stone formers. *Urol Res.* 1999; 27: 243-9.
- Thom JA, Morris JE, Bishop A, Blacklock NJ. The influence of refined carbohydrate on urinary calcium excretion. *Brit J Urol.* 1978; 50: 459-64.
- Tipton K, Green NR, Haymes EM, Waller M. Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures. 1993; 3: 261-71.

- Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. *Clin Chim Acta*. 1982; 122: 409-18.
  
- Tiselius HG. Different estimates of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol*. 1983; 9: 231-4.
  
- Tiselius HG. A simplified estimate of the ion-activity product of calcium phosphate in urine. *Eur Urol*. 1984; 10: 191-5.
  
- Tiselius HG. Measurement of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Urol Res*. 1985; 13: 297-300.
  
- Tiselius HG. Measurement of the risk of calcium phosphate crystallization in urine. *Urol Res*. 1987; 15: 79-81.
  
- Tiselius HG. Standard estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from stone formers. *Eur Urol*. 1989; 16: 48-50.
  
- Tiselius HG. Aspects on estimation of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Urol Int*. 1991; 47: 255-9.
  
- Tiselius HG. Factores que influyen en la evolución de la enfermedad litiásica por oxalato cálcico. *Eur Urol (Edición Española)*. 2000; 7: 187-94.
  
- Tiselius HG, Fornander AM, Nilsson MA. The effects of citrate and urine on calcium oxalate crystal aggregation. *Urol Res*. 1993; 2: 363-6.
  
- Tiselius HG, Larson L. Urinary excretion of urate in patients with calcium oxalate stone disease. *Urol Res*. 1983; 11: 279.

- Tiselius HG, Wall I. An estimate of the ion-activity product of magnesium ammonium phosphate in urine. *Eur Urol.* 1986; 12: 346-9.
  
- Torres A. Alteraciones del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio. En: Ferreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* Vol II. Madrid: Harcourt; 2000. p. 2092-101.
  
- Torres C, Zuluaga A, Martínez JA. Influencias estacionales en edad, sexo y composición del agua de bebida sobre los cólicos nefríticos. *Arch Esp Urol.* 1981; 34: 273-88.
  
- Trinchieri A, Mandresi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol.* 1991; 67: 230-6.
  
- Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Rovera F, Longo G. Urinary excretion of citrate, glycosaminoglycans, magnesium and zinc in relation to age and sex in normal subjects and in patients who form calcium stones. 1992; 26: 379-86.
  
- Troxel SA, Sidhu H, Kaul P, Low RK. Intestinal Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate. *J Endourol.* 2003; 17: 173-6.
  
- Urivetzky M, Kessaris D, Smith AD. Ascorbic acid overdosing: A risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1992; 147: 1215-8.
  
- Vahlensieck W. The importance of diet in urinary stones. *Urol Res.* 1986; 14: 283-8.

- Vander AJ, Victory W, Germain C, Holloway D. Insulin is a physiological inhibitor of urinary zinc excretion in anesthetized dogs. *Am J Physiol.* 1983; 244: 536-40.
  
- Verdier JM, Dussol B, Casanova P, Daudon M, Dupuy P, Berthezene P, et al. Evidence that human kidney produces a protein similar to lithosthatine, the pancreatic inhibitor of CaCO<sub>3</sub> crystal growth. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22: 469-74.
  
- Verdier JM, Dussol B, Casanova P, Daudon M, Dupuy P, Berthezene P, et al. Renal lithostathine: a new protein inhibitor of lithogenesis. *Nephrologie.* 1993; 14: 261-4.
  
- Verkoelen CF, Van der Boom B, Kok DJ, Schroder FH, Romjin JC. Attachment Sites for Particles in the Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 430-5.
  
- Vermeulen CW. Artificial urinary concretions. *Invest Urol.* 1964; 1: 370-5.
  
- Victory W, Levenson R, Vander AJ. Effect of glucagon of zinc excretion in anesthetized dogs. *Am J Physiol.* 1981; 240: 299-305.
  
- Victory W, Smith JM, Vander AJ. Renal tubular handling of zinc in the dog. *Am J Physiol.* 1981; 241: 532-9.
  
- Vilanova MA. Examen de cálculos urinarios. Métodos habituales. En Pinto B, editor. *Litiasis renal.* Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 3-15.

- Villa G, De Paz JA, González J. Respuestas y adaptaciones hematológicas al ejercicio físico. En: En: González Gallego J. Fisiología de la actividad física y del deporte. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p. 129-60.
  
- Virvidakis C, Loukas A, Mayopoulou-Symvoulidou D, Mountokalakis T. Renal responses to bicycle exercise in trained athletes: influence of exercise intensity. *Int J Sports Med.* 1986; 2: 86-8.
  
- Volpe SL, Lowe NM, Woodhouse LR, King JC. Effect of maximal exercise on the short-term kinetics of zinc metabolism in sedentary males. *Br J Sports Med.* 2007; 41: 156-61.
  
- Wabner CL, Pak CYC. A simple method for quantitating the propensity for calcium oxalate crystallization in urine. *J Lithotr Stone Dis.* 1991; 3: 255-9.
  
- Wabner CL, Pak CYC. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol.* 1993; 149: 1405-8.
  
- Wade CE. Response, regulation, and actions of vasopressin during exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc.* 1984; 16: 506-11.
  
- Wade CE, Claybaugh JR. Plasma renin activity, vasopressin concentration and excretory responses to exercise in man. *J Appl Physiol.* 1980; 49: 930-6.
  
- Wade CE, Dressendorfer RH, O'Brien JC, Claybaugh JR. Renal function, aldosterone, and vasopressin excretion following repeated long-distance running. *J Appl Physiol.* 1981; 50: 709-12.

- Wade CE, Hill LC, Hunt MM, Dressendorfer RH. Plasma aldosterone and renal function in runners during a 20-day road race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1985; 54: 456-60.
  
- Wahl C, Hess B. Kidney calculi. Is nutrition trigger or treatment?. *Ther Umsch.* 2000; 57: 138-45.
  
- Walker, RJ, Fawcett EM, Flannery EM, Gerrard DF. Indomethacin potentiates exercise-induced reduction in renal hemodynamics in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26: 1302-6.
  
- Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol.* 1994; 15: 834-7.
  
- Watanabe K, Yuri K. A clinical study on spontaneous passage of ureteral stone. Effect of urocalun and jumping exercise to ureteral stone. *Hinyokika Kyo.* 1989, 35: 769-73.
  
- Weiss GH, Sluss PM, Linke CA. Changes in urinary magnesium, citrate and oxalate levels due to cola consumption. *Urology.* 1992; 39: 331-3.
  
- Werness PG, Bergert JH, Smith LH. Crystalluria. *J Cryst Growth.* 1981; 53: 166-81.
  
- Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol.* 1985; 134: 1242-4.
  
- Wesson JA, Johnson RJ, Mazzali M, Beshensky AM, Stietz S, Giachelli C, Liaw L, Alpers CE, Couser WC, Kleinman JG, Hughes J. Osteopontin is a

critical inhibitor of calcium oxalate crystal formation and retention in renal tubules. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 139-47.

- West RV. The female athlete: The triad of disordered eating, amenorrhoea and osteoporosis. *Sport Med.* 1998; 26: 63-71.

- Wilson JW, Werness PG, Smith LH. Inhibidores del crecimiento de los cristales de hidroxapatita: un estudio con composición constante. *J Urol (Baltimore).* 1985; 13: 1255-8.

- Williams RE. Long term survey of 538 patients with upper urinary tract stone. *Br J Urol.* 1963; 35: 416-37.

- Williams HE. Oxalic acid and the hyperoxaluric syndromes. *Kidney Int.* 1978; 13: 410-7.

- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, Landsberg L, Young JB, Silva P, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med.* 1985; 312: 823-7.

- Williams HE, Johnson GA, Smith LH Jr. The renal clearance of oxalate in normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Clin Sci.* 1971; 41: 213-8.

- Whipp BJ. Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation.* 1987; 76: 18-28.

- Wong SY, Slater SR, Evans RA, Mason R, Lancaster EK, Acland SM, et al. Metabolic studies in kidney stone disease. *Q J Med.* 1992; 82: 247-58.

- Wuhl O, Vila R, Barceló P, Laguna P, Rousaud A. Litiasis de 2,8-dihidroxiadenina (2,8 DHA). A propósito de tres casos. *Actas Urol Esp.* 1994; 18: 43-6.
  
- Yanagawa M, Koul H, Scheid C, Menon M. Intracellular ionized calcium levels in rat renal papillary cells: effect of oxalate. *J Urol.* 1992; 147: 329A.
  
- Yunice AA, King RW, Kraikitpanitch S, Haygood CC, Lindeman RD. Urinary zinc excretion following infusions of zinc sulphate, cysteine, histidine, or glycine. *Am J physiol.* 1978; 235: 40-5.
  
- Yuzbasiyan-Gurkan VA, Brewer GJ, Vander AJ, Guenther MJ, Prasad AS. Net renal tubular reabsorption of zinc in healthy man and impaired handling in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1989; 31: 87-90.
  
- Zamora Navarro S, Sánchez de Medina Contreras F, Gil Hernández A, Madrid Pérez JA. Nutrición y dietética en la actividad física. En: González Gallego J. *Fisiología de la actividad física y del deporte.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p. 223-33.
  
- Zechner O, Latal D, Pfluger H, Scheiber V. The social infrastructure of patients with urinary calculi. *Wien Klin Wochenschr.* 1981; 93: 635-8.