

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios

S. Gràcia-García^{a,*}, F. Millán-Rodríguez^b, F. Rousaud-Barón^b,
R. Montañés-Bermúdez^a, O. Angerri-Feu^b, F. Sánchez-Martín^b,
H. Villavicencio-Mavrich^b y A. Oliver-Samper^a

^a Servicio de Laboratorio, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^b Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 20 de diciembre de 2010; aceptado el 17 de enero de 2011

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cálculo;
Análisis;
Microscopía
estereoscópica;
Espectrometría
de infrarrojo;
Análisis
morfoconstitucional

KEYWORDS

Stone;
Analysis;
Stereoscopic
microscopy;

Resumen

Contexto: Existe una heterogeneidad de criterio sobre la utilidad del análisis del cálculo urinario, así como de cuál es la metodología más adecuada. En esta revisión se presenta el análisis de la litiasis mediante la técnica del estudio morfoconstitucional basada en la combinación de la microscopía estereoscópica (MEST) con el estudio de infrarrojos (EIR).

Resumen de evidencia: Existen múltiples técnicas de análisis del cálculo: análisis químico, microscopía electrónica, difracción por rayos X, MEST y EIR. Mediante la revisión de cada una de estas técnicas y el estudio de varios casos clínicos, el presente trabajo muestra la utilidad clínica del análisis del cálculo, así como las ventajas e inconvenientes de cada uno de los citados métodos. Por otro lado, se evidencia cómo el análisis mediante el estudio morfoconstitucional es el que más información clínica de utilidad ofrece al urólogo. Asimismo, se presenta la clasificación de las litiasis basadas en este método y su correlación clínica con el paciente.

Conclusiones: El análisis del cálculo mediante la técnica del estudio morfoconstitucional aporta más información que el resto de técnicas y permite establecer una clasificación del cálculo de gran utilidad clínica y diagnóstica.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Why and how we must analyse urinary calculi

Abstract

Context: There is heterogeneity of criteria on the utility of urinary stone analysis as well as on which is the most suitable methodology. This review presents the analysis of the lithiasis using the morfoconstitucional analysis technique based on the combination of the stereoscopic microscopy (SM) with infrared study (IRS).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgracia@fundacio-puigvert.es (S. Gràcia-García).

Infrared
spectrometry;
Morphoconstitutional
analysis

Summary of the evidence: There are many techniques to analyze the stone: chemical analysis, electron microscopy, X-ray diffraction, SM and IRS. Reviewing each one of these techniques and through the study of several clinical cases, this review shows the usefulness of stone analysis and the pros and cons of each one of the mentioned techniques. Furthermore, it can be clearly seen how the morphoconstitutional analysis is the one that offers the most useful clinical information to the urologist. In addition, classification of the lithiasis based on this method and its clinical correlation with patients is presented.

Conclusions: Using the morphoconstitutional study to analyze the stone offers more information than the other techniques and it makes it possible to establish a stone classification of important clinical and diagnostic utility.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante años el análisis del cálculo urinario ha sido tema de controversia, tanto desde la perspectiva del urólogo como del analista clínico, no siendo extrañas posiciones en las que se consideraba que su estudio no aportaba ninguna información de utilidad y que, por lo tanto, debía ser abandonado^{1,2}.

Diversos factores han contribuido a todo ello. Por un lado, la aparición de técnicas como la litotricia extracorpórea por ondas de choque y los procedimientos endoscópicos ha facilitado el tratamiento de la litiasis conduciendo, a menudo, a una trivialización de la enfermedad. Por otro lado, la situación actual de los laboratorios clínicos, con gran presión por la automatización, y donde cada vez tienen menor cabida métodos manuales que precisan de un alto grado de especialización, ha propiciado la utilización de métodos de análisis del cálculo no adecuados, que aportan información de baja fiabilidad, con poca o nula relevancia clínica y que incluso, en ocasiones, pueden llevar a errores diagnósticos³. Ambas situaciones han llevado a los urólogos como a los analistas, a una pérdida de interés por el análisis del cálculo, considerándolo poco útil en el estudio de la enfermedad. Todo ello contrasta con el aumento de la frecuencia de litiasis observada en los últimos años, con la opinión, cada vez más extendida, de considerar la enfermedad como un verdadero problema de salud⁴, y con la recomendación de las guías clínicas publicadas en los últimos años de analizar el cálculo urinario siempre que sea posible⁵⁻⁷.

Este artículo tiene por objetivos: *a)* mostrar por qué el análisis del cálculo debe ser el elemento inicial e imprescindible en el estudio de la litiasis y *b)* evidenciar el papel decisivo de la metodología analítica utilizada como elemento determinante de la utilidad clínica de la información obtenida. Para ello, nos contestaremos dos preguntas clave: ¿por qué hemos de analizar los cálculos? y ¿cómo hemos de analizarlos? e ilustraremos, mediante 4 casos clínicos reales, cómo el análisis del cálculo, realizado mediante unos estándares metodológicos adecuados, permite identificar con mayor claridad los mecanismos etiopatogénicos de la litiasis y, en consecuencia, seleccionar las estrategias terapéuticas más adecuadas a cada paciente.

¿Por qué hemos de analizar los cálculos urinarios?

La eliminación exclusiva del cálculo, sin realizar un estudio adecuado de las causas que han llevado a su formación,

supone solamente la supresión de la expresión de una enfermedad que producirá, con frecuencia, nuevos episodios. A menudo, unos malos hábitos dietéticos suelen explicar por qué se ha formado un cálculo. Sin embargo, en otras ocasiones, el cálculo es debido a trastornos metabólicos, de origen genético o adquirido, cuyo diagnóstico precoz es de gran importancia, no sólo para prevenir las recidivas, sino para instaurar las medidas terapéuticas más apropiadas que eviten o retrasen la aparición de las complicaciones renales⁸, óseas^{9,10} o cardiovasculares asociadas^{11,12}.

El cálculo es el verdadero testimonio de las alteraciones responsables de su aparición. Los estudios de su formación, las condiciones de su nucleación, de su crecimiento, sobre la actividad reciente o antigua de la litiasis y sobre la existencia de procesos litogénicos particulares.

En determinadas ocasiones la composición del cálculo es concluyente sobre la causa de la litiasis (cistina, 2-8 dihidroxiadenina, xantina, estruvita, fármacos) o incluso de si esta realmente existe (falsos cálculos). En otras componentes hallados nos orientan hacia los posibles mecanismos etiopatogénicos responsables de su formación. Por ejemplo, la presencia mayoritaria de oxalato cálcico monohidratado (OCM) orienta hacia la existencia de una hiperoxaluria, la de oxalato cálcico dihidratado (OCD) hacia una hipercalcemia, la de ácido úrico hacia un aumento de la acidez urinaria y/o hiperuricosuria^{13,14}.

Pese a que algunos autores dan más valor semiológico al estudio metabólico en sangre y orina que al análisis del cálculo^{1,2}, las alteraciones en los resultados de las pruebas que componen estos estudios no siempre son la prueba inequívoca de su implicación en el proceso litogénico. El cálculo puede haberse desarrollado a lo largo de varios años y los estudios metabólicos, realizados al momento de su hallazgo, no siempre reflejan la causa inicial de la litiasis, que puede haber ya desaparecido y explicar, por sí sola, la etiopatogenia de la enfermedad.

Así, no es de extrañar que distintas guías clínicas sobre litiasis urinaria, aparecidas en los últimos años, no duden en señalar el análisis del cálculo como un elemento imprescindible y punto de partida en el estudio de la enfermedad⁵⁻⁷.

¿Cómo hemos de analizar los cálculos?

A pesar de que las guías clínicas incluyen la necesidad de analizar los cálculos, poco o nada dicen sobre cuál es la

metodología a utilizar, y cuando se pronuncian sobre este aspecto la espectrometría de infrarrojo (EIR) y la difracción de rayos X son las técnicas más citadas^{5,7}. Dos aspectos a destacar: a) la práctica ausencia de referencias al estudio del cálculo mediante métodos ópticos; b) el hecho de que las metodologías recomendadas no son, en general, las utilizadas en los laboratorios clínicos españoles donde, probablemente, el análisis químico es el practicado con mayor frecuencia, principalmente en los laboratorios no especializados.

Algunas consideraciones sobre el cálculo urinario

Más de 65 moléculas han sido identificadas como componentes de los cálculos. Estas moléculas, que corresponden a su composición química, pueden cristalizar en más de 80 especies cristalinas distintas. La identificación de las especies cristalinas es de gran importancia porque se relacionan, en su mayoría, con alteraciones bioquímicas particulares. Si tomamos el constituyente más frecuente, el oxalato cálcico, este puede cristalizar en dos formas cristalinas: monohidratada (OCM) y dihidratada (OCD). El OCM aparece cuando se produce un aumento de la concentración de oxalato en la orina; con una concentración urinaria de calcio normal o baja es oxalo-dependiente. El OCD que aparece en orinas hipercalcémicas con una oxaluria normal o discretamente aumentada es calcio-dependiente. Ejemplos similares los hallamos en los fosfatos cálcicos, que pueden precipitar en 5 especies cristalinas diferentes y asociadas a mecanismos muy distintos, desde infecciosos (en el caso del fosfato cálcico carbonatado y la whitlockita) a hipercalcémicos (en el caso de la brushita y del fosfato octacálcico), a trastornos relacionados con la función de acidificación tubular (en el caso de la carbapapita cuando se encuentra como componente casi exclusivo del cálculo)¹⁵. Además, para una misma especie cristalina determinadas morfologías orientan hacia procesos etiopatogénicos distintos¹⁶. Siguiendo con el ejemplo del oxalato cálcico (composición química), los cristales de OCD (especie cristalina) pueden presentarse como cristales octaédricos o dodecaédricos. Aunque la presencia de OCD es indicadora de hipercalcemia, la presencia de la misma es invariablemente más elevada cuando aparecen bajo la forma dodecaédrica. Aspectos como la integridad de los cristales, tamaño, ordenación o la presencia de fenómenos de conversión cristalina orientan sobre la antigüedad del cálculo, o la presencia de alteraciones bioquímicas asociadas. Todos estos ejemplos nos ilustran sobre la conveniencia de determinar no sólo la composición química del cálculo, sino también la especie cristalina que ha precipitado y sus características morfológicas^{13,17}.

Asimismo, diversas causas litógenas pueden ir apareciendo de forma consecutiva contribuyendo al crecimiento del mismo, por lo que el análisis secuencial de la historia de la litiasis. De la misma forma, cuando las características del cálculo permanecen constantes, podemos afirmar que una única causa, persistente, es la responsable tanto de la nucleación, como del crecimiento del cálculo.

Algunas consideraciones sobre los métodos de análisis del cálculo

Existe un gran número de métodos para el análisis del cálculo, pero su capacidad para detectar todas las características consideradas en el apartado anterior no es equivalente (tabla 1). Los métodos que gozan de mayor popularidad en los laboratorios clínicos de nuestro país son: los métodos químicos, seguidos a distancia por la EIR y la microscopía estereoscópica (MEST). Otros métodos menos utilizados y relegados a laboratorios de investigación son: la microscopía electrónica de barrido asociada al análisis por dispersión de rayos X (EDX) y la difracción de rayos X.

Los métodos químicos se basan en la propiedad más o menos específica que poseen algunos iones presentes en los constituyentes del cálculo de reaccionar con uno o varios reactivos químicos produciendo el desarrollo de un color o fase cristalina característica. Para ello se realizan de forma sistemática una serie de reacciones químicas entre porciones del cálculo pulverizado y distintos reactivos que habitualmente se presentan listos para el uso en un estuche comercial. Estos métodos presentan importantes limitaciones, como son: a) la variable sensibilidad y especificidad de las distintas reacciones que utilizan, lo que conlleva un elevado número de falsos positivos y falsos negativos, especialmente en los cálculos que presentan más de un componente, que por otra parte son los más habituales; y b) la identificación de los componentes del cálculo se realiza de forma indirecta, es decir, se identifican iones a partir de los cuales se infieren los posibles especies moleculares, lo que puede inducir a errores. Los métodos químicos han mostrado reiteradamente su escasa fiabilidad en numerosos programas de control de calidad, con unos porcentajes de error en la identificación de algunos componentes superiores al 90%, por lo que deberían ser abandonados definitivamente³.

La EIR se fundamenta en la interacción de la luz infrarroja con los enlaces covalentes de los compuestos presentes en el cálculo, lo que da lugar a la aparición de unas bandas características que posibilitan su identificación. Sus principales ventajas son: que puede aplicarse sobre muestras muy pequeñas (inferiores a 1 mg) y que permite la identificación de sustancias tanto cristalinas como amorfas (proteínas, fosfatos amorfos, lípidos, etc.). Pero la necesidad de esperar otras aplicaciones en los laboratorios de rutina conlleva que la EIR se encuentre disponible en muy pocos centros. La EIR presenta una elevada calidad analítica y practicabilidad, y se considera una metodología de gran utilidad en el estudio del cálculo¹⁸.

El análisis por MEST consiste en la observación de las características morfológicas de la superficie y secciones del cálculo mediante un microscopio estereoscópico con una magnificación entre 10 y 60 aumentos. El examen de la superficie permite distinguir: cálculos enteros o fragmentos —o incluso falsos cálculos—, la presencia o no de zonas umbilicadas (indicadoras del origen papilar del cálculo), el color, la estructura superficial, las características de los cristales y la heterogeneidad o no de los cálculos si estos son múltiples. El examen de las secciones tiene como objetivo conocer la estructura interna del cálculo y conducirá a la identificación del núcleo y la secuencia de precipitación

Tabla 1 Características de distintos métodos utilizados en el análisis del cálculo

Métodos	Composición química	Especie cristalina	Características morfológicas	Coste
Métodos físicos				
<i>Ópticos</i>				
Microscopía estereoscópica	-/+	+	+	+
Microscopía electrónica de barrido	-/+	+	++	+++
Espectrometría de infrarrojo	+	+	-	++
<i>Espectrales</i>				
Difracción de rayos X ^a	+/-	+	-	+++
Microscopía electrónica de barrido acoplada a EDX	+/-	+	+	+++
Métodos químicos				
<i>Estuches de reactivos comerciales</i>				
	-/+	-	-	+

^a Precisan instalaciones con condiciones de seguridad especiales; EDX: análisis por dispersión de rayos X.

de los distintos componentes. Las principales ventajas de la MEST son que facilita la identificación de las estructuras cristalinas y morfológicas con un bajo coste, y el principal inconveniente es que requiere personal especializado.

La microscopía electrónica de barrido permite un amplio rango de aumentos (de 10 a 20.000 o más), posibilitando obtener imágenes espectaculares y detalladas. Suele acoplarse a EDX, lo que proporciona la composición elemental de la zona que se analiza y permite la identificación del material observado. La EDX no permite detectar los 8 primeros elementos de la tabla periódica, por lo que algunos compuestos, como el ácido úrico o el urato amónico, deben ser detectados por exclusión o mediante la utilización de otras técnicas como la EIR o la difracción de rayos X. Este hecho, junto con su elevado coste y la ausencia de otras tecnologías en el laboratorio hacen que sea una tecnología sólo justificable para situaciones muy particulares, lo que la relega a laboratorios de investigación¹⁹.

La difracción por rayos X es una técnica reconocida universalmente como óptima en la identificación de las sustancias cristalinas de los cálculos, sin embargo no permite la identificación de sustancias amorfas. Una pequeña muestra pulverizada se expone a un haz monocromático de rayos X dando un patrón de difracción característico para cada componente cristalino. Pero los difractómetros de rayos X tienen un coste muy elevado, precisan de instalaciones con condiciones de seguridad especiales y no presentan ninguna otra aplicación en el laboratorio clínico, lo que los ha relegado con frecuencia a laboratorios de investigación.

La cuestión es: ¿cuál es el método que mejor nos permitirá conocer la etiología de la enfermedad en cada paciente y, por tanto, guiará mejor al urólogo en la instauración de las recomendaciones dietéticas y farmacológicas más apropiadas a cada caso, y basadas en la mejor evidencia científica disponible?

Para que el análisis del cálculo aporte una información útil en la identificación de los factores que han determinado su formación debe ser capaz de identificar, de forma sistemática y estandarizada, todas aquellas características de la enfermedad: composición química, especies cristalinas, características morfológicas, secuencia de precipitación de los componentes y cantidad relativa de cada uno de ellos.

Ninguna técnica analítica es capaz, por sí sola, de reconocer todas estas características. Por este motivo, en nuestro centro, el análisis del cálculo se realiza combinando dos técnicas: la MEST (para detectar los aspectos morfológicos y la secuencia de precipitación de los componentes del cálculo) y la EIR (para la identificación y cuantificación de los mismos) según la metodología analítica conocida como análisis morfoconstitucional^{15,20}.

El análisis morfoconstitucional

El análisis morfoconstitucional (AMC) permite, a partir de los resultados del estudio por MEST y EIR, catalogar el cálculo (y/ o áreas del mismo) en los distintos subgrupos de la clasificación morfoconstitucional. Esta consta de 6 categorías principales (definidas por la composición química y/o especie cristalina) y 21 subcategorías (definidas por las características morfológicas) (tabla 2). El AMC permite identificar los mecanismos etiopatogénicos de la litiasis en el 98% de los casos.

La calidad metodológica de los estudios sobre los que subyace esta clasificación, su eficacia diagnóstica en la detección de los mecanismos etiopatogénicos (desde los más leves y frecuentes a los más graves e infrecuentes), el gran número de cálculos analizados anualmente en nuestro centro y la aplicación de criterios de coste-efectividad fueron los aspectos que determinaron su elección sobre otras metodologías utilizadas en nuestro país.

El análisis morfoconstitucional comprende dos etapas:

1. Examen morfológico mediante MEST. Esta etapa se inicia con la observación del cálculo tanto de la superficie como de su estructura interna mediante un microscopio estereoscópico, y tiene como objetivos detectar las características morfológicas, identificar el núcleo y distinguir si existe, o no, una secuencia de precipitación. Durante este proceso se realiza la tipificación de la superficie, definidas por la clasificación morfoconstitucional (tabla 2).
2. Identificación y cuantificación de los constituyentes por espectrometría de infrarrojo. El análisis mediante

Tabla 2 Clasificación morfoconstitucional del cálculo urinario. Grupos principales y sus causas más frecuentes

Tipo	Composición	Causas principales
Ia		Hiperoxaluria intermitente (nutricional o por diuresis insuficiente) con o sin hiperuricosuria
Ib	Whewellita (Oxalato cálcico monohidratado)	Placa de Randall
Ic		Hiperoxaluria
Ic		Conversión cristalina por hipercalcemia antigua
Id		Hiperoxaluria primaria
		Hiperoxaluria
		Frecuente litiasis múltiple asociada a confinamiento anatómico
Ila	Weddellita (Oxalato cálcico dihidratado)	Hipercalcemia
Ilb		Hipercalcemia + hiperoxaluria moderada
Ilc		Hipercalcemia
IIla	Ácido úrico anhidro	pH urinario ácido
IIlb		Litiasis de estasis (adenoma de próstata)
IIlb		pH urinario ácido
IIlb		Déficit amoniogénesis renal
	Ácido úrico anhidro + ácido úrico dihidratado	Hiperuricemia, gota, ileostomía
		Déficit de HGPRT
IIlc	Uratos alcalinos	Fármacos uricosúricos
IIld		Hiperuricosuria con pH urinario alcalino: infección urinaria, alcalinización terapéutica
	Urato amónico	Infección urinaria
		Carencia dietética de fosatos, diarreas, abuso de laxantes, malnutrición, amoniogénesis renal aumentada
IVa1	Carboapatita	Infección urinaria (gérmenes ureolíticos o no)
IVa2		Trastornos de la acidificación urinaria
	Carboapatita	Hiperparatiroidismo
		Acidosis tubular renal
IVb	Carboapatita ± estruvita	Cálculos intratubulares (Cacchi-Ricci)
IVc		Infección urinaria por gérmenes ureolíticos
IVd	Carboapatita + estruvita	Hiperparatiroidismo primario (presencia de estruvita si infección asociada)
IVd		Infección urinaria por gérmenes ureolíticos
	Brushita	Hipercalcemia
		Hiperparatiroidismo primario
	Cistina	Pérdida renal de fosatos
		Cistinuria
Va	Cistina	Cistinuria asociada a alcalinización terapéutica excesiva
Vb		
VIa	Proteínas	Pielonefritis crónica
VIb		Litiasis medicamentosa
VIb		Litiasis de origen metabólico en contextos clínicos asociados a proteinuria
VIc	Proteínas + whewellita	Litiasis de los enfermos con insuficiencia renal terminal o en diálisis

EIR comprende dos fases. En la primera se procede a la identificación por EIR de los componentes de distintas áreas del cálculo (núcleo, capas intermedias, superficie) previamente seleccionadas, mediante el microscopio, por sus características diferenciales. La segunda etapa se realiza sobre una muestra representativa del conjunto del cálculo y permite la cuantificación

relativa de cada uno de los componentes. La iterativa práctica secuencial de examen morfológico, selección de muestra y obtención de EIR permite ir relacionando la imagen con la sustancia identificada de forma que, progresivamente, se adquiere mayor capacidad de identificar los cristales y estructuras más características.

Tabla 3 Información obtenida por distintos métodos de análisis del cálculo

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Historia clínica	Mujer, 42 años. Sin antecedentes de interés Primer episodio de litiasis	Varón, 5 años. Antecedentes de litiasis en abuela materna Primer episodio de litiasis	Mujer, 58 años. Suplementos cálcicos desde hace 10 años. Sin otros antecedentes de interés Primer episodio de litiasis	Varón, 25 años. Sin antecedentes de interés Primer episodio de litiasis
LAB 1 <i>Análisis químico</i>				
Resultado Informe		Calcio, oxalato, fosfato Oxalato cálcico y fosfato cálcico		
LAB 2 <i>EIR</i>				
Resultados informe	OCM (> 99%)	OCM (> 99%)	OCM (95%) + CAP (5%)	OCD (85%) + OCM (15%)
LAB 3 Análisis Morfoconstitucional <i>MEST</i>				
Características morfológicas	Ver figura 1 (A-B)	Ver figura 1 (C-D)	Ver figura 1 (E-F)	Ver figura 1 (G-H)
Superficie	I-A	I-C	I-A	II-A »> I-A
Sección	I-A	I-C	I-A	II-A
Núcleo	I-A	I-C	IV-A1	II-A
<i>EIR</i>				
	OCM (> 99%)	OCM (> 99%)	OCM (95%) + CAP (5%)	OCD (85%) + OCM (15%)
<i>Informe</i>				
Conclusión	Litiasis oxalocálcica de estructura oxalo dependiente. Fenómenos de nucleogénesis homogénea	Litiasis oxalocálcica de estructura oxalodependiente sugestiva de proceso metabólicamente muy activo secundario a una hiperoxaluria severa	Litiasis oxalocálcica de estructura oxalo dependiente. Fenómenos de nucleogénesis heterogénea sobre placa de Randall fosfocálcica	Litiasis oxalocálcica de estructura calcio dependiente
Posibles mecanismos etiopatogénicos	Cálculo de crecimiento intermitente por picos de hiperoxaluria de origen nutricional La cortical grisácea es indicadora de una nueva capa de crecimiento. Litiasis metabólicamente activa en el momento de la expulsión	Hiperoxaluria primaria por déficit de alanina glioxilato aminotransferasa (tipo I)	Hiperoxaluria intermitente asociada con frecuencia a diuresis insuficiente. La presencia de una placa de Randall fosfocálcica sugiere una hiperocalciuria antigua (de origen farmacológico o dietético). Si hay múltiples cálculos descartar Cacchi-Ricci	Hiperocalciuria de cualquier origen

CAP: carboapatita o fosfato cálcico carbonatado; EIR: espectrometría de infrarrojo; MEST: microscopía estereoscópica; OCD: oxalato cálcico dihidratado; OCM: oxalato cálcico monohidratado.

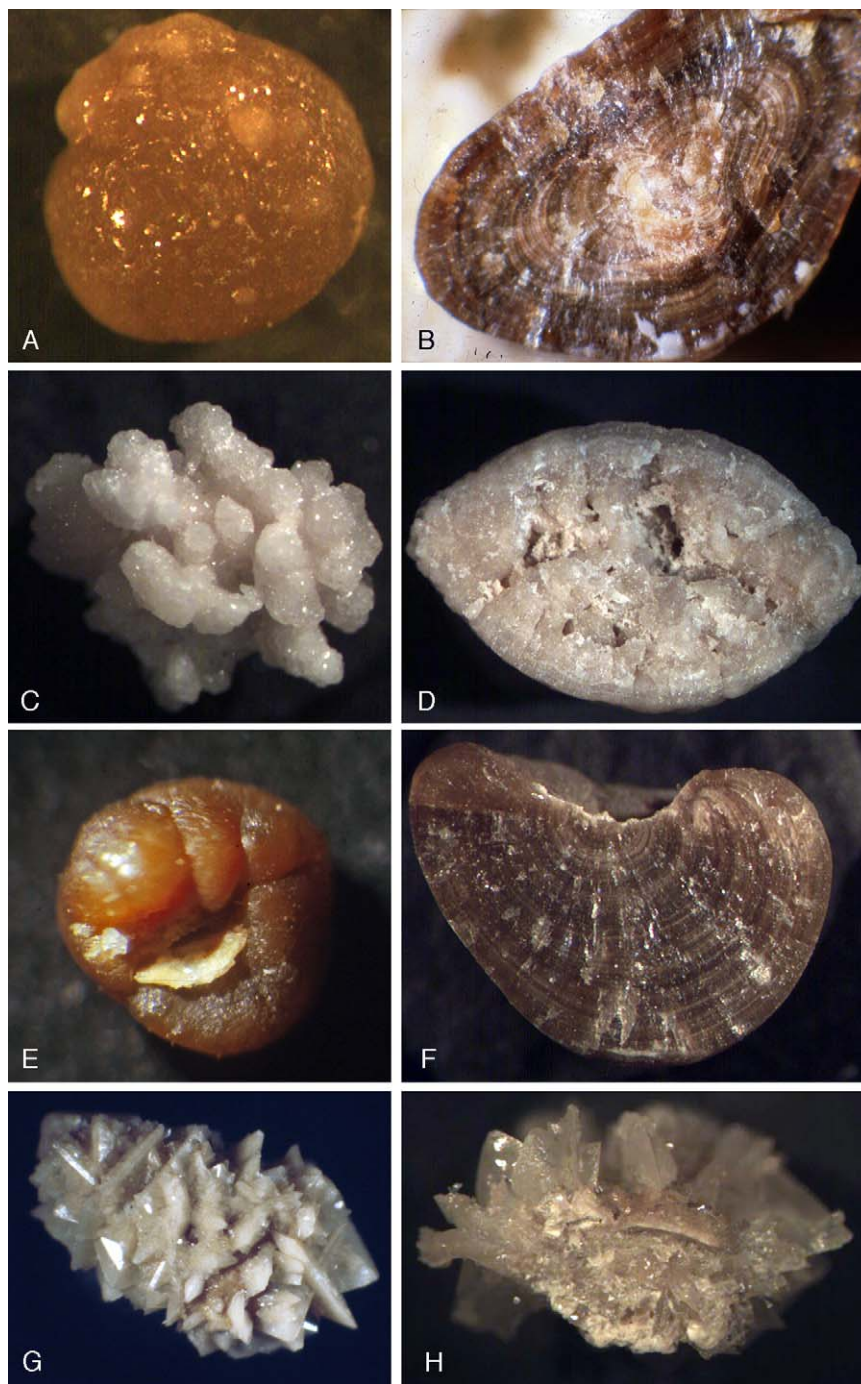


Figura 1 Estructura en superficie y en sección de 4 cálculos de oxalato cálcico presentados en el texto. Importancia de la observación mediante microscopía estereoscópica. A. Superficie del caso 1: cálculo esférico color marrón oscuro, fina capa grisácea superficial. Morulación gruesa; 0,4 x 0,3 x 0,3 cm. B. Sección del caso 1: estructura compacta, laminación concéntrica y estriación radial. C. Superficie del caso 2: cálculo irregular. Color marrón muy claro. Micromorulación difusa; 1,8 x 1 x 1 cm. D. Sección del caso 2: color muy claro. Estructura no organizada con oquedades. Compactación progresiva. E. Superficie del caso 3: cálculo umbilicado color marrón oscuro. Umbilicación papilar con restos de placa de Randall; 0,3 x 0,2 x 0,3 cm. F. Sección del caso 3: estructura compacta. Laminación excéntrica y estriación en abanico con vértice en una pequeña zona cóncava superficial. G. Superficie del caso 4: cálculo ovoide, color claro, espiculado. Agregados de cristales de tamaño < 2,5 mm, translúcidos, de ángulos y aristas agudas. Cristales de predominio octaédrico con presencia de algún cristal dodecaédrico; 0,7 x 0,4 x 0,6 cm. H. Sección del caso 4: estructura no organizada formada por agregados de cristales.

Consecuencias del tipo de análisis del cálculo sobre la utilidad clínica de la información obtenida

A continuación ilustraremos, mediante 4 casos clínicos reales, la repercusión que tiene la utilización de una u otra metodología de análisis del cálculo sobre la utilidad clínica de la información obtenida. Para ello mostraremos un escenario en el que 4 pacientes (tabla 3) expulsan sendos cálculos que han sido remitidos para su análisis a tres laboratorios que utilizan métodos distintos. La radiografía simple de abdomen ha mostrado, en todos los casos, la presencia de una imagen radiopaca compatible con litiasis oxalocálcica.

Laboratorio 1 (análisis químico)

El análisis químico ha identificado, en los 4 casos, los mismos iones: oxalato, fosfato y calcio. La interpretación molecular sugiere que se trata de una mezcla de oxalato cálcico y fosfato cálcico, por lo que los 4 cálculos de análisis como litiasis oxalocálcica (tabla 3). Esta conclusión ya se había sospechado por el estudio radiológico, con lo que el análisis del cálculo no ha aportado ninguna información adicional.

Laboratorio 2 (EIR)

El examen mediante EIR se ha realizado a partir una muestra global del cálculo pulverizado. En los casos 1 y 2 el espectro obtenido es idéntico, mostrando que se trata de una litiasis constituida en su totalidad por OCM. La conclusión es de litiasis oxalocálcica por mecanismo oxalodependiente. En el caso 3 se identifica una pequeña proporción de carboapatita que podría hacer sospechar al urólogo de la presencia una placa de Randall (PR). Las PR favorecen procesos de nucleación heterogénea y suelen asociarse a hipercalciurias antiguas. En el caso 4 los resultados de la EIR indican que se trata de un cálculo constituido mayoritariamente por OCD y una pequeña proporción de OCM. La detección de OCD como componente mayoritario debe alertar al urólogo hacia un mecanismo etiopatogénico distinto. Se trata de una litiasis oxalocálcica por mecanismo calcio dependiente. El OCM presente en el cálculo proviene, probablemente, de la transformación de la forma dihidratada a la monohidratada más estable.

Laboratorio C (análisis morfoconstitucional)

Este análisis comprende dos etapas:

1. Análisis por MEST. La observación de la superficie y del interior de los cálculos mediante el microscopio estereoscópico muestra que todos ellos presentan una morfología distinta (fig. 1). La identificación de las características morfológicas en superficie y en sección ha permitido realizar una tipificación de cada uno de los cálculos según los criterios de la clasificación morfoconstitucional (tabla 3).
2. EIR. Se realiza el análisis por EIR del núcleo, capa(s) intermedia(s) y cortical del cálculo, así como de una

porción global del mismo. Con objeto de facilitar la comprensión de los 4 ejemplos asumiremos que no hay diferencias, clínicamente relevantes, en los resultados del análisis de EIR de las distintas áreas de los cálculos respecto al obtenido sobre una porción de la totalidad de los mismos, por lo que los resultados son equivalentes a los obtenidos en el laboratorio B (tabla 3).

La información obtenida mediante el AMC permite establecer mecanismos etiopatogénicos distintos para cada uno de los casos. Los tres primeros casos corresponden a una litiasis oxalocálcica de estructura oxalodependiente, pero con mecanismos etiopatogénicos muy distintos. El caso 1 se trata de un cálculo de crecimiento intermitente por picos de hiperoxaluria de origen nutricional, lo más frecuente y en el que la cortical grisácea es indicadora de la precipitación de una nueva capa de cristales por un nuevo pico de oxaluria, tratándose de una litiasis metabólicamente activa en el momento de su expulsión. El caso 2 es patognomónico de la forma más grave de litiasis urinaria. El estudio del perfil de ácidos orgánicos en orina del paciente, así como el estudio genético, confirmó que se trataba de una hiperoxaluria primaria tipo I por ausencia total de la enzima alanina glioxilato aminotransferasa. El caso 3 es similar al 1, sin embargo la identificación de una PR indica un proceso de nucleación heterogénea en los que no son necesarias concentraciones tan elevadas de oxalato en orina para llegar a la formación de sobrecarga. El caso 4 se trata de una litiasis oxalocálcica pero, a diferencia de todas las anteriores, de estructura calcio dependiente, es decir ligada a la presencia de hipercalciuria, el mecanismo de la cual, en ausencia de otros indicadores morfológicos del cálculo, debe ser investigado.

En resumen, el análisis químico no ha sido capaz de caracterizar ninguno de los casos de litiasis presentados. El estudio mediante EIR, aunque ha identificado la presencia de OCD, no ha sido capaz de reconocer la forma más grave de litiasis. Solamente el análisis morfoconstitucional del cálculo urinario ha permitido catalogar de forma correcta cada uno de los casos.

Conclusiones

Para que el análisis del cálculo urinario sea verdaderamente una herramienta de ayuda en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la litiasis y, en consecuencia, en el enfoque terapéutico de la misma, debe utilizar una metodología analítica adecuada.

Las guías clínicas publicadas en los últimos años no tienen en cuenta ni las características del material a analizar ni las ventajas e inconvenientes de las diversas metodologías disponibles para ello, y elaboran recomendaciones metodológicas deficientes.

El análisis morfoconstitucional que permite la tipificación del cálculo mediante la aplicación sistemática y estandarizada de la MEST y la EIR es la combinación metodológica más coste-efectiva. Probablemente la combinación de este tipo de análisis justifica que se realice en laboratorios especializados y con experiencia en esta metodología.

Sin embargo, como en cualquier otra área de conocimiento, para avanzar en el conocimiento de los mecanismos

etiopatogénicos de la enfermedad y, por lo tanto, en su tratamiento es imprescindible un abordaje pluridisciplinar de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Mis agradecimientos al Dr. Ramón Vila Pasols de la Fundació Puigvert de Barcelona por haberme iniciado y formado en el estudio del cálculo urinario mediante MEST, y haberme contagiado su entusiasmo por esta metodología. Al Dr. Michel Daudon del Service de Biochimie A de l'Hôpital Necker, de París, por sus valiosos comentarios a una versión previa del artículo y sus enseñanzas durante mi periodo de formación en el análisis y tipificación morfoconstitucional del cálculo urinario.

Bibliografía

- Henderson MJ. Stone analysis is not useful in the routine investigation of renal stone disease. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:109–11.
- Wilkinson H. Clinical investigation and management of patients with renal stones. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:180–7.
- Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:298–303.
- Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;23:309–23.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23:309–23.
- Thomas M. Clinical Diagnosis of kidney stones. The CARI Guidelines- Caring for Australians with Renal Impairment 2009.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol.* 2006;40:362–71.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:804–11.
- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La MG, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int.* 2004;72 Suppl 1:17–9.
- Trinchieri A. Bone mineral content in calcium renal stone formers. *Urol Res.* 2005;33:247–53.
- Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:864–8.
- Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1641–4.
- Daudon M. Comment analyser un calcul et comment interpréter le résultat. *Eurobiologie.* 1993;27:21–7.
- Daudon M. Pourquoi et comment analyser un calcul urinaire? *Progrès FMC.* 2007;17:2–6.
- Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc.* 1993;7:1081–106.
- Daudon M, Cohen-Solal F, Lacour B. Apport de la morphologie des calculs au diagnostic étiologique des lithiases urinaires. *Feuillets de Biologie.* 2004;35:51–7.
- Daudon M, Jungers P, Bazin D. Stone morphology: implication for pathogenesis. En: Evan AP, Lingeman JE, McAteer JA, Williams JC, editores. *CP 1049 Renal Stone Disease 2. 2nd Urolithiasis Research Symposium (2).* 2008. p. 199–215.
- Daudon M, Reveillaud R. Revue critique des méthodes d'analyse des calculs urinaires. *Actual Nephrol.* 1985;15:203–24.
- Daudon M, Jungers P. Méthodes d'analyse des calculs et cristaux urinaires. *Rev Prat.* 1991;41:2017–22.
- Millán-Rodríguez F, Gracia-García S, Sánchez-Martín F, Angerri-Feu O, Rousaud-Barón F, Villavicencio-Mavrich H. Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. *Actas Urol Esp.* 2011;35:138–43.