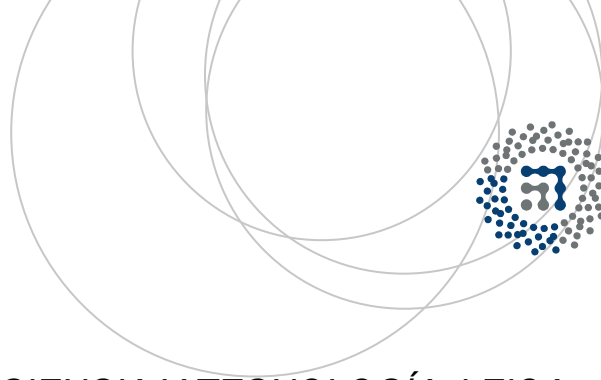




Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



ZTF-FCT
Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología



FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA. LEIOA

TRABAJO FIN DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA

SOBRESATURACIÓN Y NUCLEACIÓN PRIMARIA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS RESPECTO A LA HIDROXIAPATITA

Alumno/a *Loza Martínez, Sara*
Fecha *Septiembre 2015*

Director/a
Dr. Federico Mijangos

Codirector/a
Dra. Arrate Celaya

Referencia

Curso Académico
2014/15

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. CAUSAS DE LOS CÁLCULOS RENALES	2
1.2. TIPOS DE CÁLCULOS RENALES	3
1.3.1. Litiasis cálcica.....	4
1.3.2. Litiasis úrica.....	6
1.3.3. Litiasis infecciosa.....	6
1.3.4. Litiasis cística.....	7
2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	8
2.1. VARIACIÓN DE LA ENTALPÍA EN LAS REACCIONES QUÍMICAS	8
2.2. ENTALPÍAS TIPO DE FORMACIÓN	8
2.3. ECUACIÓN DE VAN´T HOFF	10
2.4. ECUACIÓN DE DAVIES	11
2.5. GRADO DE SOBRESATURACIÓN.....	12
2.6. ECUACIÓN DE GIBBS-THOMSON	13
3. LITOGÉNESIS	15
3.1. COMPOSICIÓN DE LA ORINA	15
3.2. SOBRESATURACIÓN DE LA ORINA	17
3.3. NUCLEACIÓN	18
3.4. CRECIMIENTO CRISTALINO	19
3.5. AGREGACIÓN CRISTALINA.....	19
3.6. RETENCIÓN CRISTALINA	20
3.7. INHIBIDORES Y PROMOTORES	20
4. SOBRESATURACIÓN Y CÁLCULOS RENALES	22
4.1. CONCEPTOS TERMODINÁMICOS	22
4.2. CÁLCULO DEL GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA ORINA RESPECTO A LA HIDROXIAPATITA (HAP).....	24
4.2.1. Sobresaturación de HAP en una orina estándar de una persona sana.....	24
4.2.2. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de inhibidores	29
4.2.2.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipocitraturia.	29
4.2.2.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipercitraturia.	31
4.2.3. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de fosfatos...35	35
4.2.3.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipofosfaturia.	35

4.2.3.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hiperfosfaturia.	38
4.2.4. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de calcio.....	41
4.2.4.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipocalciuria.....	41
4.2.4.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipercalciuria.....	43
5. CONCLUSIONES.....	47
6. BIBLIOGRAFÍA.....	48

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La litiasis renal está siendo, cada vez más, motivo de estudio debido al aumento considerable de los casos médicos. Se trata de un problema serio de salud que afecta desde un 1% hasta un 14% de la población, predominando más en hombres que en mujeres. Hasta el momento, no se conoce la forma de prevenirlos, de curar algunos de ellos y de diagnosticarlos a personas predispuestas a padecerlos (Grases y cols., 2001).

Los cálculos renales, popularmente conocidos como piedras en el riñón, son concreciones sólidas que se forman en el tracto urinario superior. Algunas de las personas que los padecen pueden tener pequeñas piedras que se disuelven sin ningún tipo de medicación. En cambio, otras necesitan medicamentos o tratamiento quirúrgico, debido al tamaño de estas piedras (Connor, 2014).

Hay muchas razones para la formación de los cálculos renales. A continuación se presenta un listado de factores de riesgo y antecedentes (Connor, 2014).

- Antecedentes hereditarios de cálculos renales.
- Acidosis tubular renal (enfermedad hereditaria) (Probabilidad del 70% de sufrirlos).
- Infecciones de orina.
- Inflamación crónica en el intestino.
- Trastorno en el metabolismo del ácido úrico, la gota y obstrucción de las vías urinarias.
- Ingesta de antiácidos de calcio (Aumenta el riesgo en adultos).
- Individuos que han padecido cálculos renales.
- Enfermedades renales quísticas e hiperparatiroidismo.
- Los cálculos de estruvita pueden afectar a personas con infección en el tracto urinario (caso muy poco frecuente).
- Individuos con tratamiento para el VIH.
- Cáncer o sarcoidosis (Riesgo de formación de cálculos de calcio en el riñón)
- Tener un riñón o forma renal anormal.

En los estudios llevados a cabo estos últimos 30 años se han realizado avances considerables en este campo, pero es importante resaltar que los avances de la comprensión de la patogenia de los cálculos renales no va en paralelo al diagnóstico (Miller y cols., 2007).

Hasta ahora, se ha formulado un modelo de formación y desarrollo en base a estos avances. Con esto se pretende clarificar los factores etimológicos que conducen a los cálculos renales con especificaciones eficientes para tratar la litiasis renal. Se ha estudiado la física

química de esta enfermedad. En cambio, hoy en día siguen siendo equívocos los inhibidores que llevan a cabo el proceso y la secuencia para su formación (Miller y cols., 2007).

Las piedras en el riñón son producidas por la sobresaturación de la orina, es decir, la concentración de orina del compuesto en cuestión está en una concentración mayor a la que puede determinar su solubilidad. Ese exceso se elimina por dos vías. Una vía se trata de la formación de partículas sólidas, y la segunda lleva a cabo una disminución lenta del tamaño de los cristales presentes a consecuencia del crecimiento cristalino. La orina generalmente está sobresaturada en oxalato cálcico, aunque en menor probabilidad puede ser a consecuencia del fosfato cálcico o del ácido úrico. Esto se determina en el pH urinario, teniendo en cuenta que en el caso de los fosfatos cálcicos el pH es mayor que 6 y en el ácido úrico menor de 5,5. En el caso de que la sobresaturación sea por otros compuestos el pH varía entre 4 y 5 (Grases y cols., 2001).

La orina sobresaturada produce de forma natural la formación de partículas sólidas, siendo éstas los cálculos renales unidas por distintos medios. Por esta razón, debería ser mayor la población que padecería esta enfermedad. Pero no es así. Esto se debe según los expertos, a que la litiasis renal se trata de un proceso funcional que únicamente se produce si las condiciones necesarias se dan simultáneamente (Grases y cols, 2001).

Aunque en las últimas décadas se han producido considerables progresos en el diagnóstico y el tratamiento de la litiasis renal, la comprensión de su patogenia no ha ido en paralelo con estos avances. De hecho, a pesar de los grandes esfuerzos en investigación y de un considerable número de teorías, aún se desconoce la secuencia exacta de acontecimientos que llevan a la formación de los cálculos renales. En este trabajo se realizará un estudio de los principales tipos de cálculos renales y sus posibles causas.

Por otro lado se estudiará la formación de la hidroxiapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, un cálculo renal inorgánico relativamente frecuente. Se utilizará el software comercial Medusa, en el que introduciendo las especies predominantes en la orina y mediante las distintas reacciones que se producen, es capaz de simular los compuestos que se forman en función del pH.

Se va a trabajar en distintas condiciones. Se realizarán simulaciones de orina estándar así como en condiciones extremas (déficit de inhibidores e hipercalciuria, hiperfosfaturia...). En todos los casos se calculará la fracción de complejos formados y de iones implicados en la formación de cálculos.

Además se calculará el grado de sobresaturación urinario y se relacionará con el tamaño del radio del cristal de hidroxiapatita que puede formarse.

1.1. CAUSAS DE LOS CÁLCULOS RENALES

Actualmente, no hay una razón que justifique la formación de cálculos renales, aunque la formación de éstos puede relacionarse con la alimentación.

Algunas razones de la formación de cálculos renales se explican a continuación:

- Hiperuricemia

La gota es una condición que causa un aumento en el nivel de ácido úrico en la sangre y por ello se forman grumos en los depósitos de ácido úrico que forman los cálculos renales. Ésta puede desarrollarse por la obesidad, el consumo de alcohol, la alta presión arterial y el mal funcionamiento de los riñones (Connor, 2014).

- Hipercalciuria

Esta es la principal razón para los cálculos renales que padece la mayoría de la gente. La hipercalciuria conlleva a tener un alto contenido de calcio en la orina. En muchos casos, una gran cantidad de calcio se absorbe de la dieta consumida y se excreta en la orina (Connor, 2014).

- Enfermedades de inflamación intestinal

Las personas que sufren enfermedades de inflamación intestinal tienen mayor probabilidad de sufrir cálculos renales. Esta enfermedad afecta inicialmente al intestino, luego al hígado, los ojos y otros órganos. En casos raros, también puede causar cálculos renales (Connor, 2014).

- Otras enfermedades

Pueden causar cálculos renales las infecciones del tracto urinario, trastornos renales y otros trastornos metabólicos. El hiperparatiroidismo puede llevar a la formación de cálculos, además de a la acidosis tubular renal.

La cistinuria y la hiperoxaluria son algunos de los trastornos que pueden causar cálculos renales. La cistinuria es una condición donde se deposita una gran cantidad de aminoácido cistina que no se disuelve en la orina y por lo tanto, conduce a la formación de cálculos. Por otra parte, la hiperoxaluria es una condición donde la orina contiene más oxalato del que puede disolver. El oxalato es una sal que forma cristales y por lo tanto puede causar cálculos renales (Connor, 2014).

A veces, la cirugía de bypass intestinal puede conducir a la formación de cálculos renales. Por otro lado, las personas que están en tratamiento para la infección del VIH corren un alto riesgo de padecerlos.

1.2. TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

Los cálculos renales se componen por oxalato cálcico monohidratado, oxalato cálcico dihidratado, fosfatos cálcicos, ácido úrico, otras sustancias (uratos, cistina, etc.), restos orgánicos o por una mezcla de dos o varios de esos componentes. De todos estos compuestos, únicamente los restos orgánicos son compuestos que no pasan al estado sólido desde la orina en el tracto urinario superior.

Para conocer los principales tipos de cálculos renales existentes, el Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal de la Universidad de las Islas Baleares (2001) estudió 2.500 cálculos renales provenientes de individuos litiásicos. (Grases y cols., 2001).

Tabla 1.- Tipos de cálculos renales y frecuencias (Grases y cols., 2001).

Tipo de cálculo	%
Cálculos de oxalato cálcico monohidratado papilares	12,9
Cálculo de oxalato cálcico monohidratado no-papilares	16,4
Cálculos de oxalato cálcico dihidratado	33,8
Cálculos mixtos de hidroxapatita y oxalato cálcico dihidratado	11,2
Cálculos infecciosos de estruvita	4,1
Cálculos de hidroxapatita	7,1
Cálculos de brushita	0,6
Cálculos de ácido úrico anhídrico	3,3
Cálculos de ácido úrico dihidrato	4
Cálculos de cistina	1,1

Tal y como se muestra en la Tabla 1, los cálculos renales más comunes son los que contienen oxalato cálcico como componente mayoritario, representando entre un 70 y un 80% de los totales. Las otras sustancias que acompañan al oxalato cálcico se forman por la variación de la composición de la orina o por la acidez (pH), por ejemplo, asociados a cambios en la dieta o a la diuresis.

Los cálculos más abundantes son los cálculos de oxalato cálcico dihidratado (33,8%), siendo el porcentaje semejante al de los cálculos de oxalato cálcico monohidratado papilar y no papilar (29,3%). Los cálculos papilares se encuentran en el epitelio, en cambio, los no papilares se encuentran en zonas de baja eficacia urodinámica.

En la Tabla 1, además, se muestra la hidroxapatita, que es un componente común en los cálculos infecciosos, formando parte de los cálculos mixtos de oxalato cálcico dihidratado e hidroxapatita (11,2%), además de constituir un componente fundamental (7,1%).

Pese a los tipos de cálculos renales que se han presentado en la Tabla 1, realmente se establecen 4 tipos: litiasis cálcica, litiasis úrica, litiasis infecciosa y litiasis cística.

1.3.1. Litiasis cálcica

La litiasis cálcica se trata de la causa más frecuente de la litiasis renal. Dentro de ésta se diferencian varios tipos (Silva y cols., 2005):

1. Hiper calciuria con normocalcemia

Se trata de un estado caracterizado por una concentración normal de calcio en sangre.

a. Hiper calciuria idiopática

Es el responsable del 75% de los casos de hiper calciuria en los países industrializados. Son cálculos compuestos principalmente de oxalato cálcico, pudiendo formar parte de ellos el fosfato cálcico. La hiper calciuria idiopática puede ser dos tipos: absorptiva o renal. La hiper calciuria absorptiva se da cuando la anomalía básica es la hiper absorción de calcio en

el tubo digestivo, en cambio, la renal, se caracteriza por un déficit en la reabsorción tubular de calcio. En dicha enfermedad se desconocen las causas de su aparición, dado que está asociado a padecer otro tipo de enfermedad.

b. Acidosis tubular distal

Los cálculos se componen de fosfato cálcico, y su aparición debe a la combinación de la hipercalciuria y un pH alcalino ($\text{pH} > 6$), una baja concentración de citrato en la orina y una elevada excreción urinaria de fosfato.

c. Espongiosis renal

Se trata de un trastorno que la mayoría de las veces no provoca síntomas. Se detecta debido a que las personas que lo padecen son propensas a tener cálculos renales dolorosos, sangre en la orina e infecciones renales. Los depósitos de calcio en los riñones se producen en más del 50% de los que padecen este trastorno. Se detecta mediante una radiografía en los riñones revelando esos depósitos de calcio.

d. Diuréticos del tipo furosemida

La furosemida es un diurético fuerte que se utiliza para tratar problemas médicos incluyendo la insuficiencia renal. Este diurético funciona provocando la eliminación por el riñón, del agua y la sal innecesarias en el cuerpo a través de la orina.

2. Hipercalciuria secundaria a hipercalcemia

Estos cálculos se componen generalmente de fosfato cálcico. La causa más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, siendo el responsable del 5% de todos los pacientes litíasicos.

Aunque la causa más frecuente sea el hiperparatiroidismo, también pueden causar otras patologías la hipercalciuria e hipercalcemia. La diferencia entre ellas es que en el caso de la hipercalciuria la excreción urinaria es de 7 mmol/día en los hombres y 6 mmol/día en las mujeres. La hipercalcemia, en cambio, está relacionada con el nivel de calcio en la sangre situándose este compuesto en niveles superiores a lo normal.

3. Litiasis cálcica idiopática

Este tipo constituye el 20% de todas las litiasis y no se asocia a ningún trastorno de los niveles de calcio en sangre o en la orina.

4. Hiperuricosuria

Este tipo de litiasis afecta a personas que ingieren gran cantidad de proteínas y en cualquier situación que curse con hiperuricemia. Lo que ocurre es que los cristales de ácido úrico actúan como núcleo sobre el que se deposita el oxalato cálcico. Afecta al 20% del total.

5. Hiperoxaluria

Constituye entre un 1 y un 2% de todos los casos de litiasis renal. Se distinguen dos tipos: hiperoxaluria primaria e hiperoxaluria adquirida.

La hiperoxaluria primaria se trata de una producción excesiva endógena de oxalatos, a la vez que puede asociarse a la elevada ingesta de oxalato en la dieta. En cambio, el segundo tipo está relacionado con enfermedades inflamatorias del intestino o con intervenciones quirúrgicas realizadas para favorecer la absorción de oxalato en el colon.

1.3.2. Litiasis úrica

Constituye entre un 5 y un 10% de todas las litiasis renales.

Cuando el pH de la orina es inferior a 5,35 el ácido úrico se encuentra en forma no disociada, además es insoluble y cristaliza como sustancia pura. A la litiasis úrica también le afecta la hiperuricosuria, pero un pH ácido en la orina puede ser suficiente para la formación de los cálculos renales (Silva y cols., 2005).

Las causas de este tipo de litiasis son las siguientes:

- Gota primaria: entre el 10 y el 15% de las personas que padecen esta enfermedad presentan litiasis úrica. Además, el 50% de los cálculos de ácido úrico se deben a la gota.
- Hemopatías: son situaciones de sobreproducción de ácido úrico, generalmente asociadas a la administración de quimioterapia.
- Enfermedades digestivas: La concentración de ácido úrico aumenta por deshidratación, siendo el caso de las diarreas y las enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo.
- Ingesta excesiva de purinas: afecta a los individuos que comen en exceso carne, pescado y aves.
- Administración de fármacos: algunos fármacos consumidos en altas dosis producen hiperuricosurias agudas como consecuencia de la disminución de la reabsorción tubular renal de ácido úrico.
- Litiasis úrica idiopática: Se relaciona con personas normouricémicas y normouricosúricas.

1.3.3. Litiasis infecciosa

Comprende entre un 8 y un 10% de todas las litiasis.

Los cálculos de estruvita, compuesto por fosfato amónico-magnésico, son cálculos de gran tamaño y únicamente se forman cuando la orina se encuentra infectada (Silva y cols., 2005).

Causan obstrucción en las vías urinarias, lo que conlleva a una posible anulación del funcionamiento renal. Por otra parte, este tipo de cálculos pueden formarse sobre uno de calcio, de ácido úrico o de cistina, por lo que a este tipo de pacientes se les debe someter a un estudio metabólico (Silva y cols., 2005).

1.3.4. Litiasis cística

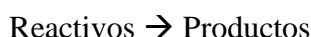
La cistinuria se trata de un trastorno ocasionado por un error metabólico de los aminoácidos, afectando al transporte en la membrana de la célula del túbulo renal y del epitelio intestinal de cuatro aminoácidos, incluido la cistina.

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. VARIACIÓN DE LA ENTALPÍA EN LAS REACCIONES QUÍMICAS

La Termoquímica es la utilización específica del primer principio de la Termodinámica. Se aplica al estudio de las reacciones químicas que engloba el estudio del cálculo o medida de los calores absorbidos o desprendidos en las reacciones. Además, suministra los datos con los que se pueden calcular las energías relativas o las entalpías contenidas en las sustancias químicas (Barrow, 2002).

Representando las reacciones como:



la variación de entalpía está relacionada con la entalpía de los reactivos y los productos del proceso, teniendo en cuenta también la estequiometría de la reacción.

$$\Delta H = H_{\text{productos}} - H_{\text{reactivos}} \quad (1)$$

Si en la reacción se absorbe calor y los productos contienen más energía que los reactivos, ΔH (reacción a presión constante) es positiva, es decir, H aumenta con la reacción denominando a este tipo de reacciones endotérmicas. En el caso donde ΔH es negativa con disminución de H , se desprende calor y se trata de una reacción exotérmica (Barrow, 2002).

Esta observación es compatible con el principio de Le Chatelier. En resumidas cuentas, *el aumento de temperatura de una mezcla de reacción en equilibrio desplazará la reacción en la dirección endotérmica* (Atkins y Jones, 2006).

2.2. ENTALPÍAS TIPO DE FORMACIÓN

Gracias a los valores tabulados de las entalpías tipo de formación, pueden calcularse los calores de reacción de las reacciones en las que intervienen esas sustancias tabuladas.

Tabla 2.- Valores tabulados de los compuestos a estudio (Engel y Reid, 2006. Atkins y de Paula, 2006. Apelblat, 2014.).

Compuesto	ΔH (kJ/mol)
Ca(cit) ⁻	2062,9
Ca(Ox)	-1389,9
CaHPO ₄	-1820,9
H(cit) ²⁻	-1528,1
H ₂ (cit) ⁻	-1531,6
H ₂ PO ₄ ⁻	-1302,6
H ₃ (cit)	-1528,5

Tabla 2.- Valores tabulados de los compuestos a estudio (continuación).

Compuesto	ΔH (kJ/mol)
H_3PO_4	-1277,4
HOx^-	-823,4
HPO_4^{2-}	-1299,0
KCl	-436,8
KOH	-424,8
NaOH	-425,6
NH_3	-80,3
NH_4^+	-132,5
$Ca(H_2PO_4)_2$	-3114,6
$Ca(OH)_2$	-986,6
$Ca(Ox) \cdot H_2O$	-1669,8
$Ca_3(PO_4)_2$	-4137,6
$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	-2410,0
CaO	-635,1
MgO	-601,7
NaCl	-411,2
cit^{3-}	-1536,2
K^+ (ac)	-252,4
H^+ (ac)	0,0
Cl^- (ac)	-167,2
Na^+ (ac)	-240,1
Mg^{2+}	-466,9
OH^-	-230,0
Ca^{2+} (ac)	-542,8
PO_4^{3-}	-1277,4
$H_2C_2O_4$ (s)	-827,2
H_2O	-285,8
HCl	-167,2
NaOH (s)	-425,6
ox^{2-}	-830,7

En la Tabla 2 se presentan algunos de los valores tabulados de los compuestos que forman parte de las reacciones que se llevan a cabo en este proceso. Se emplearán posteriormente

para el estudio de la formación de cálculos renales de hidroxapatita. Los valores de las entalpías de formación son a 25°C y 1 atm.

2.3. ECUACIÓN DE VAN'T HOFF

Hay que tener en cuenta que las entalpías de reacción calculadas a partir de las entalpías tipo de formación únicamente son aplicables a 25°C. Teniendo en cuenta que en este caso la orina tiene una temperatura de aproximadamente 37°C, la constante de solubilidad (K_{ps}) varía, ya que es un parámetro dependiente de la temperatura. El producto de solubilidad se define como el producto de las concentraciones molares de los iones constituyentes, cada una elevada a la potencia del coeficiente estequiométrico en la ecuación de equilibrio.

Por este motivo, hay que emplear la Ecuación de Van't Hoff, para así obtener el nuevo valor de la constante de solubilidad a la temperatura del proceso.

Para una misma reacción, encontrar la relación de las constantes de equilibrio (K_1 y K_2) a dos temperaturas T_1 y T_2 se realiza escribiendo la relación entre las energías libres estándar y las constantes de equilibrio a las dos temperaturas (Atkins y Jones, 2006).

$$\Delta G_{r,1}^{\circ} = -RT_1 \ln K_1 \quad (2)$$

$$\Delta G_{r,2}^{\circ} = -RT_2 \ln K_2 \quad (3)$$

Reordenando estas expresiones:

$$\ln K_1 = -\frac{\Delta G_{r,1}^{\circ}}{RT_1} \quad (4)$$

$$\ln K_2 = -\frac{\Delta G_{r,2}^{\circ}}{RT_2} \quad (5)$$

Restando (4) y (5) se obtiene:

$$\ln K_1 - \ln K_2 = -\frac{1}{R} \left(\frac{\Delta G_{r,1}^{\circ}}{T_1} - \frac{\Delta G_{r,2}^{\circ}}{T_2} \right) \quad (6)$$

Introduciendo la definición de ΔG_r° para ambas temperaturas:

$$\Delta G_{r,1}^{\circ} = \Delta H_{r,1}^{\circ} - T_1 \Delta S_{r,1}^{\circ} \quad (7)$$

$$\Delta G_{r,2}^{\circ} = \Delta H_{r,2}^{\circ} - T_2 \Delta S_{r,2}^{\circ} \quad (8)$$

Sustituyendo en la Ecuación (6), se obtiene la siguiente expresión:

$$\ln K_1 - \ln K_2 = -\frac{1}{R} \left(\frac{\Delta H_{r,1}^\circ}{T_1} - \frac{\Delta H_{r,2}^\circ}{T_2} - \Delta S_{r,1}^\circ + \Delta S_{r,2}^\circ \right) \quad (9)$$

Se considera que ΔH_r° y ΔS_r° son constantes en el intervalo de temperatura en el que se trabaja, por lo que las entropías de reacción se eliminan, quedando:

$$\ln K_1 - \ln K_2 = -\frac{\Delta H_r^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \quad (10)$$

Reordenando la Ecuación (10) se obtiene finalmente la ecuación de Van't Hoff (Atkins y Jones, 2006).

$$\ln \frac{K_2}{K_1} = \frac{\Delta H_r^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \quad (11)$$

Dónde: T_1 : Temperatura a 298K (Temperatura de referencia)

T_2 : Temperatura T_2

K_1 : Constante de equilibrio a 298K (mol/L)

K_2 : Constante de equilibrio a la temperatura T_2 (mol/L)

R : constante de los gases ideales ($R = 8.314 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$)

ΔH_r° : Entalpía de reacción a 298K (J/mol)

2.4. ECUACIÓN DE DAVIES

Dado que la ecuación extendida de Debye-Hückel no se ajusta a datos de coeficientes de actividad experimentales con precisión por encima de 0.1 M para un electrolito 1:1, es tentador introducir parámetros adicionales para conseguir un ajuste exacto a altas concentraciones. Guggenheim sugirió un enfoque empírico, con términos polinómicos suficientes para obtener un buen ajuste (Butler, 1998).

$$-\log \gamma_{\pm} = Az_+z_- \frac{\sqrt{I}}{1+\sqrt{I}} + bI + cI^2 + dI^3 + \dots \quad (12)$$

La Ecuación (12) es fácil de usar para interpolar datos medidos por electrolitos. Los coeficientes empíricos para soluciones multicomponentes dependen no solo de la fuerza iónica, sino de la composición iónica detallada de la solución. Desarrollos más recientes han dado sentido físico, y, por tanto, una mayor previsibilidad a las ecuaciones empíricas (Butler, 1998).

Davies propuso una ecuación sin parámetros ajustables, quedando la siguiente expresión.

$$-\log \gamma_{\pm} = Az_+z_- \left(\frac{\sqrt{I}}{1+\sqrt{I}} - 0.2I \right) \quad (13)$$

O para iones individuales:

$$\log \gamma_z = -Az^2 \left(\frac{\sqrt{I}}{1+\sqrt{I}} - 0.2I \right) \quad (14)$$

a 25°C y donde γ_z es el coeficiente de actividad, I es la fuerza iónica y z es la carga del ión.

Cabe destacar que el término lineal mejora la concordancia con los datos experimentales en el caso de las disoluciones menos diluidas (Butler, 1998).

2.5. GRADO DE SOBRESATURACIÓN

Todos los procesos naturales, incluyendo la calcificación de tejidos, piedras en el riñón y la formación de huesos, son naturales y por lo tanto, en sentido termodinámico, procesos irreversibles (Söhnel y Grases, 2010).

La formación de una fase sólida de un medio líquido puede proceder si, y sólo si, el potencial químico de la sustancia precipitante en el medio líquido excede en el estado sólido. La diferencia entre estos potenciales químicos representa la fuerza impulsora termodinámica del proceso (Söhnel y Grases, 2010).

La fuerza impulsora termodinámica de cristalización adimensional, Φ/RT , para un componente cristalizado anhidro en una disolución que contiene dichos iones, se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{\Phi}{RT} = \ln \left\{ \frac{(c_+^{v+} \gamma_+^{v+} c_-^{v-} \gamma_-^{v-})}{K_{sp}} \right\} \quad (15)$$

donde: c: Concentración

γ : Coeficiente de actividad

K_{sp} : Producto de solubilidad termodinámico expresado en actividades

+: Catión

-: Anión

v: Coeficiente estequiométrico

Si se expresa esto último en términos de disolución sobresaturada respecto al componente cristalino se obtiene (Söhnel y Grases, 2010):

$$S = \left\{ \frac{(c_+^{v+} \gamma_+^{v+} c_-^{v-} \gamma_-^{v-})}{K_{sp}} \right\}^{1/v} = \left(\frac{K_{ap}}{K_{sp}} \right)^{1/v} \quad (16)$$

donde K_{ap} es el producto de actividad del componente en disolución antes de la precipitación.

Como se va a trabajar con la hidroxiapatita, atendiendo a su formulación $(Ca_5(PO_4)_3OH)$, cuando ésta se disuelve van a liberarse en disolución 5 iones de calcio, 3 de fosfato y un ión hidroxilo.

Teniendo en cuenta la reacción:



se obtiene la ecuación (17) que relaciona la K_{ap} con la estequiometría de la reacción:

$$K_{ap} = [Ca^{2+}]^5 [PO_4^{3-}]^3 [OH^-] \gamma_i^8 \quad (17)$$

Se define la tercera constante de acidez del par PO_4^{3-} / HPO_4^{2-} y el producto iónico del agua para así poner la constante aparente en función de la especie iónica HPO_4^{2-} .

$$K_3 = \frac{|PO_4^{3-}| |H^+|}{|HPO_4^{2-}|} \quad (18)$$

$$K_w = |H^+| |OH^-| \quad (19)$$

Reordenando el producto de actividad K_{ap} se obtiene finalmente la Ecuación (20).

$$K_{ap} = K_3^3 K_w [Ca^{2+}]^5 [HPO_4^{2-}]^3 [H^+]^4 \gamma_i^8 \quad (20)$$

Bibliográficamente se han obtenido los valores de la tercera constante de equilibrio de acidez (K_3) y el producto iónico del agua (K_w) a 37°C, cuyos valores son $6,84 \cdot 10^{-13}$ mol/L y $2,4 \cdot 10^{-14}$ mol²/L² respectivamente (Söhnel y Grases, 2010).

2.6. ECUACIÓN DE GIBBS-THOMSON

La ecuación de Gibbs-Thomson relaciona la solubilidad en el equilibrio y el tamaño del cristal. Para cristales en solución en equilibrio, la solubilidad $C_{eq}(r)$ de cristales esféricos de radio r están relacionados con la solubilidad $C_{eq}(\infty)$ de cristales esféricos de tamaño muy grande (Myerson, 2002):

$$\ln \frac{C_{eq}(r)}{C_{eq}(\infty)} = \frac{2k_a \sigma V_m}{3k_v vRT r} \quad (21)$$

- donde:
- k_a : Factor de forma de área
 - k_v : Factor de forma de volumen
 - σ : Tensión superficial del compuesto sólido
 - v : Número de iones
 - V_m : Volumen molar del compuesto
 - T : Temperatura absoluta
 - R : Constante de los gases ideales
 - r : Radio del cristal

Con la Ecuación (21) se demuestra que la solubilidad de una sustancia aumenta con la disminución del tamaño de los cristales. Principalmente, la tensión superficial entre el cristal y la solución provoca una mayor solubilidad en cristales pequeños. En general, un incremento significativo de la solubilidad solo es aparente para cristales menores que $1\mu\text{m}$.

El concepto de energía superficial de una fase sólida es un poco ambiguo debido a los métodos experimentales sugeridos. Söhnel y Garside (1992) aportaron un resumen de parámetros de energía de la superficie en cuestión. Además, determinaron experimentalmente la energía superficial como una función de la solubilidad de equilibrio para muchas sustancias sólidas (Myerson, 2002).

En el caso de la hidroxiapatita, se asume que las partículas son esféricas, y por tanto el factor de forma ($2k_a/3k_v$) vale 2. Además, la tensión superficial es $0,045\text{ J/m}^2$, el volumen molar es $1,63 \cdot 10^{-4}\text{ m}^3/\text{mol}$ y el número de iones es 9. Por último, la temperatura de trabajo es de $310,15\text{ K}$ y la constante de los gases ideales es $8,314\text{ J/mol}\cdot\text{K}$. Por tanto, la Ecuación (21) queda simplificada de la siguiente manera (Söhnel y Grases, 2011):

$$\ln \frac{C_{eq}(r)}{C_{eq}(\infty)} = \frac{6,321 \cdot 10^{-10}}{r} \quad (22)$$

La relación de la concentración de un compuesto en disolución y la concentración de ese mismo compuesto cuando se ha formado un cristal indefinidamente grande, es equivalente al grado de sobresaturación.

3. LITOGÉNESIS

Se denomina litogénesis al conjunto de procesos fisicoquímicos y biológicos que se producen desde la saturación de la orina hasta la formación del cálculo urinario. Ésta se divide en dos fases: cristalogénesis y calculogénesis. La cristalogénesis corresponde a las etapas de formación de cristales en la persona normal y en la litiásica, mientras que la calculogénesis, únicamente afecta a pacientes litiásicos. Ambas fases tienen lugar debido al desequilibrio entre promotores (sustancias disueltas en la orina capaces de formar cristales) e inhibidores (sustancias capaces de bloquear o reducir los procesos de cristalización o de retención cristalina) de la cristalización (Daudon, 2014).

La cristalogénesis es un proceso multifactorial no patológico cuyo objeto es reducir la sobresaturación de la orina. Consta de cuatro fases: sobresaturación de la orina, nucleación cristalina, crecimiento de los cristales y agregación cristalina.

Por otra parte, la calculogénesis se trata del proceso que abarca el desarrollo y la evolución de los cristales. Consta de tres etapas: retención de las partículas, agregación de nuevos cristales y conversión de éstos.

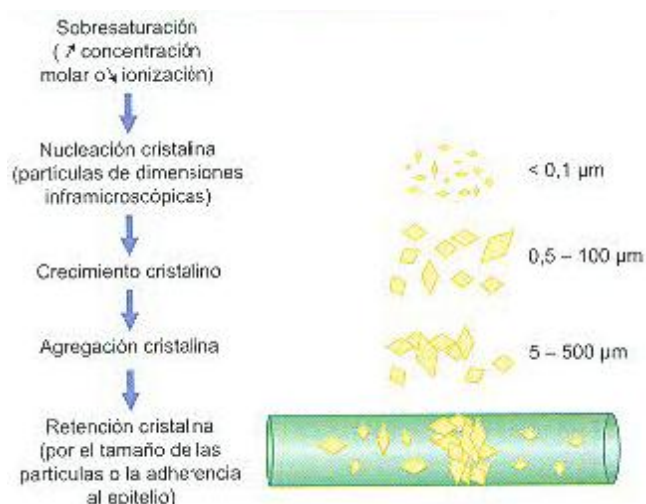


Figura 1.- Principales etapas de la litogénesis (Smith, 2015).

En la Figura 1, se muestran las principales fases de la litogénesis ya mencionadas. La primera fase corresponde a la sobresaturación de la orina por una o más sustancias cristalizables. La segunda es la nucleación cristalina, donde se produce la transformación del estado sólido de la especie que está sobresaturada. En este caso, el tamaño de cristales que se producen es de 5 a 200 nm. La tercera fase se trata del crecimiento cristalino, donde el tamaño de partículas aumenta hasta 50 nm, la cuarta es la agregación cristalina donde generalmente se produce un tamaño de partícula entre 10 y 100 nm, aunque puede llegar hasta los 250. Y por último, la quinta fase se trata de la retención cristalina que es la primera etapa de la formación del cálculo (Daudon, 2014).

3.1. COMPOSICIÓN DE LA ORINA

En la Tabla 3 se muestran algunos parámetros a tener en cuenta de la orina.

Tabla 3.- Parámetros generales de la orina.

	Valor mínimo	Valor máximo
Densidad	1,005	1,03
pH	5	7
Volumen (mL/24h)	500	3500

Dado que la composición de la orina humana varía entre personas y durante el día en cualquier individuo, para este experimento se cogen composiciones medias representativas para todos los individuos, tal y como se muestra en la Tabla 4. Cabe destacar que la concentración total de calcio y fosfato se expresa como Ca^{2+} y HPO_4^{2-} (Söhnel y Grases, 2010).

Tabla 4.- Composición de orina media para todos los individuos (Söhnel y Grases, 2010).

Compuesto	Concentración (mmol/L)
Na^+	75
K^+	30
Mg^{2+}	1.8
Ca^{2+}	2.5
HPO_4^{2-}	5
Cl	100
NH_4^+	7

Para llevar a cabo el estudio de la formación de cálculos de hidroxiapatita se empleará la composición de orina estándar mostrada en la Tabla 4, además de la concentración de oxalato y citrato, siendo ésta de 0,165 y 2,01 mmol/L respectivamente.

Atendiendo a la bioquímica de la orina, en la Tabla 5 se muestran los valores considerados de riesgo metabólico.

Tabla 5.- Valores de riesgo metabólico en la litiasis (Pieras, 2004).

Compuesto		Concentración (mg/24h)
Ca	Mujeres	> 250
	Hombres	< 300
Mg		< 70
P		> 1200
Ácido úrico	Mujeres	> 600
	Hombres	> 800
Creatinina		> 2000
Oxalato		> 40
Citrato		< 350
Cistina		> 20

3.2. SOBRESATURACIÓN DE LA ORINA

Como bien se ha mencionado ya, la sobresaturación de la orina es la primera fase de la cristalogénesis y se trata de una etapa necesaria pero no suficiente. Calcular la sobresaturación en agua es relativamente sencillo, pero el caso de la orina es mucho más complejo. La sobresaturación es la fuerza que impulsa un cambio de fase de sal disuelta a sólido, con esto quiere decirse que para valores de sobresaturación mayores que 1 pueden formarse cristales, mientras que si este valor es menor que 1 los cristales están todavía disueltos. Debe mencionarse el producto de solubilidad termodinámico, K_{ps} , que se trata de la concentración a la que se alcanza la saturación y empieza la cristalización. Alcanzado ese punto se podrán determinar los cristales precipitados salvo que las condiciones de la solución cambien, por ejemplo, si varía el pH o la temperatura (Miller y cols., 2007).

La K_{ps} se ve afectada por la temperatura, por lo que es un parámetro importante a tener en cuenta. Es una constante igual al producto de la concentración de los compuestos químicos puros del soluto en saturación. En este caso, la temperatura de interés es la de la orina, que se encuentra aproximadamente a 37°C.

La sobresaturación es una etapa necesaria pero no suficiente. Esto se refiere a que aunque se haya alcanzado el estado de saturación, la cristalización puede que no se produzca debido a la presencia de inhibidores y otras moléculas que permiten, por ejemplo, en el caso del oxalato cálcico, concentraciones más altas antes de la precipitación o cristalización.

Por tanto, existe un rango entre el producto de solubilidad y la precipitación, que es a lo que se le denomina producto de formación, K_{fp} , o mejor dicho, lo que se denomina zona metaestable. Si el cálculo se encuentra en esta zona puede permanecer invariable mucho tiempo sin que aparezca precipitación. Sin embargo, si se añade alguna sustancia nucleante aparecerá una precipitación heterogénea seguida del crecimiento cristalino, aunque la concentración real se encuentre por debajo de la constante de formación.

La saturación de la orina se ve afectada por una serie de factores, tales como la concentración y el estado iónico de los solutos factibles a cristalizar, el pH, los hábitos dietéticos y el estado de hidratación corporal. Un aumento de la concentración de los solutos puede deberse a la reducción de la diuresis y/o por un aumento de la excreción de solutos (calcio, oxalato, fosfato y urato). Por otra parte, afectan también los inhibidores de la cristalización (magnesio, zinc, flúor, citratos y pirofosfatos). Cabe destacar, que dependiendo del tipo de cálculo del que se trate, la influencia del pH afecta en mayor o menor medida. Por ejemplo, el oxalato cálcico es independiente del pH, en cambio, el ácido úrico, los fosfatos y los uratos dependen en gran medida del pH y se trata del determinante principal en la cristalización (Wein y cols., 2008).

Se diferencian tres situaciones cuando el producto de solubilidad y el producto de formación son diferentes:

- 1) Si la constante de formación del compuesto es menor que el producto de solubilidad (disolución subsaturada, $K_{fp} < K_{ps}$), no se forman cristales o estos deberían disolverse.
- 2) Si la constante de formación del compuesto es igual que el producto de solubilidad (disolución metaestable, $K_{fp} = K_{ps}$), no se desarrolla la nucleación ni la precipitación espontánea a pesar de que la orina esté sobresaturada.

3) Si la constante de formación del compuesto es mayor que el producto de solubilidad (disolución sobresaturada, $K_{fp} > K_{ps}$), la disolución es inestable y se produce la formación de cristales.

Estas situaciones se reflejan en la Figura 2 (Wein y cols., 2008).

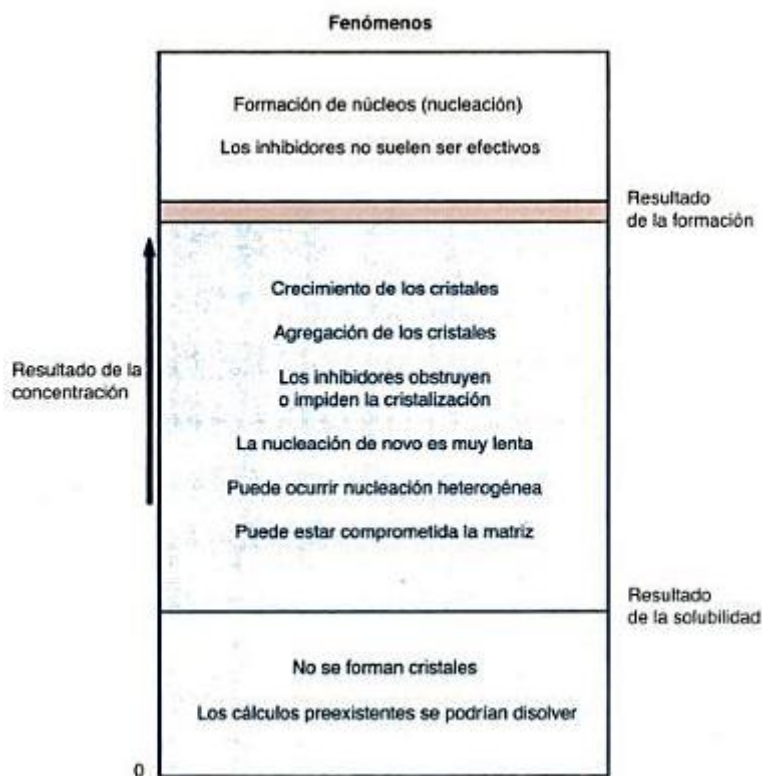


Figura 2.- Estados de saturación (Meyer, 1990)

3.3. NUCLEACIÓN

Este proceso se produce cuando el nivel de sobresaturación es suficiente para que se empiecen a formar cristales. Hay dos tipos: nucleación homogénea y nucleación heterogénea.

- Nucleación homogénea

Se produce a un nivel crítico de sobresaturación. Se trata de una cristalización espontánea durante el tiempo de tránsito y además requiere valores de sobresaturación más elevados.

Es un proceso por el cual se forman núcleos en una solución pura. Estos núcleos son las primeras estructuras cristalinas que no se disuelven. Los núcleos pequeños son inestables, lo que conlleva a que por debajo de un tamaño de umbral crítico se favorece la disolución del cristal por encima de la cristalización. Cuando se está ante un nivel de sobresaturación y estabilidad de los núcleos adecuados y además el intervalo hasta la nucleación es corto, los núcleos persisten debido a que el tiempo de tránsito de la orina a través de la nefrona es mucho mayor. Una nefrona es la unidad funcional básica del riñón encargada de la

filtración de las sustancias de desecho de la sangre para eliminarlas a través de la orina, lo que conlleva a la reabsorción de parte del agua y de las moléculas útiles.

Por ello, cabe destacar que los inhibidores de la cristalización, por ejemplo, el citrato, desestabilizan los núcleos, en cambio, los promotores los estabilizan (Wein y cols., 2008).

- Nucleación heterogénea

Se produce para niveles más bajos de sobresaturación que en el caso de la nucleación homogénea considerando a este proceso una de las causas de la aparición de la litiasis en el aparato urinario.

El oxalato cálcico puede ser nucleador heterogéneo del ácido úrico. Con esto se explica las elevadas litiasis mixtas oxalúricas (aproximadamente el 10% de los cálculos), cuyo núcleo está compuesto de ácido úrico o de oxalato de calcio (Wein y cols., 2008).

3.4. CRECIMIENTO CRISTALINO

Para tratarse de una etapa muy importante en el proceso de formación de los cálculos renales, la mayoría de autores no la consideran determinante en el proceso inicial de la litogénesis. El crecimiento de los cristales asegura la transformación de las partículas cristalinas primarias en algunos cristales más grandes. El tiempo de crecimiento depende del estado de sobresaturación de la orina y del flujo urinario.

Finlayson y Reid presentaron la hipótesis de que el mecanismo principal de la litiasis es la fijación de los cristales en el epitelio.

Los únicos que pueden retrasar el crecimiento y agregación de cristales son los inhibidores. Para este caso, los inhibidores que frenarían la formación de cristales son el magnesio y el citrato. Por otra parte, la nefrocalcina, inhibe la nucleación, el crecimiento y la agregación del oxalato cálcico (Nakagawa y col., 1987; Asplin y col., 1991). La uropontina inhibe el crecimiento de los cristales (Shiraga y col., 1991)

3.5. AGREGACIÓN CRISTALINA

Se trata de una etapa muy importante de la formación del cálculo. Es una etapa muy rápida en la que participan las fuerzas de atracción electrostática y las interacciones entre partículas cristalinas y macromoléculas urinarias. En la agregación cristalina, en menos de un minuto pueden formarse cristales incluso superiores a 200 μm , y por tanto, aptos para ser retenidos por el riñón. Este tamaño de partícula es lo suficientemente grande como para obstruir la luz del conducto colector. Los inhibidores de la cristalización son los encargados de combatir este proceso (Daudon, 2014).

La mucoproteína de Tamm-Horsfall (es la proteína más abundante en la orina) inhibe la agregación cristalina (Hess y col., 1991).

El proceso combinado de crecimiento y agregación de cristales es una patogenia de la litiasis renal formando cristales lo suficientemente grandes como para obstruir la luz del conducto colector.

3.6. RETENCIÓN CRISTALINA

La formación de cristales es un fenómeno muy común, incluso en personas sanas. Esto es consecuencia de una orina más concentrada, generalmente a causa de aportes hídricos insuficientes. Normalmente en la primera micción del día se elimina weddellita, pero no causa problemas clínicos debido a que son evacuados en la orina. En cambio, algunos cristales pueden pegarse a la superficie de las células.

Se propone la retención de cristales para la formación de cálculos diferenciando dos mecanismos. El primer mecanismo, la hipótesis de la partícula libre, propone la nucleación y posteriormente el crecimiento rápido de cristales. El problema de esta hipótesis, es que no se ha logrado aclarar los pasos necesarios para la formación de cálculos. A posteriori, Finlayson argumentó contra esta hipótesis debido a que no hay tiempo suficiente como para que los cristales obstruyeran la luz por la rápida ultrafiltración a través del túbulo.

La hipótesis de la partícula fija, denominada la teoría de retención de cristales, propone la adhesión de los cristales. Ésta puede deberse a diferentes causas:

- Defecto de producción de glucocáliz. Se trata de una película protectora rica en glucosaminoglucanos y limita los riesgos de adhesión a las membranas celulares.
- Agresión química
- Agresión física directa (lesión producida por los propios cristales)

3.7. INHIBIDORES Y PROMOTORES

Como ya se ha definido con anterioridad, los promotores son sustancias disueltas en la orina capaces de formar cristales y los inhibidores son sustancias capaces de bloquear o reducir los procesos de cristalización o de retención cristalina.

Gracias a diversas investigaciones se sabe que la formación de cálculos no tiene una única teoría, pero sí que es conocido que diferentes factores influyen en el desarrollo de éstos. Estos factores son en parte los inhibidores y los promotores, tal y como se muestran en la Tablas 6 y 7.

Tabla 6.- Inhibidores y promotores de la cristalización del oxalato de calcio (Riella y Martins, 2007).

Promotores	Inhibidores
Ácido úrico	Ácido urónico rico en proteína
Calcio	Citrato
Oxalato	Glucosaminoglucano
Proteínas	Litostatina
Sodio	Magnesio
Volumen urinario reducido	Matriz cristalina de proteína
	Nefrocalcina
	Osteopontina
	Pirofosfato
	Proteína de Tamm-Horsfal

Tabla 7.- Inhibidores del fosfato.

Inhibidores
Citrato
Pirofosfato
Nefrocalcina magnesio

Cuando los componentes formadores de cálculos (calcio, oxalato y fosfato) alcanzan los valores admisibles por la orina, se sobresatura formando cristales. En cambio, la presencia de moléculas que afectan a la sobresaturación alterando la nucleación y la velocidad de crecimiento son los inhibidores. Si el inhibidor aparece antes de la sobresaturación la formación del cálculo queda inhibida, en cambio, si aparecen después retrasa el proceso, pero nunca lo frena. Hasta ahora, solo se conocen los inhibidores del calcio y del fosfato cálcico, pero no los del ácido úrico.

En las Tablas 6 y 7, por ejemplo, se menciona el citrato debido a que forma complejos con el calcio, el cual es el encargado de inhibir los cálculos de oxalato cálcico y fosfato cálcico. Por otro lado, el magnesio, inhibe la formación de complejos de oxalato (Meyer y cols., 1975), reduciendo la concentración de oxalato iónico y la sobresaturación con oxalato cálcico. También disminuye la velocidad de crecimiento de los cristales (Desmars y col., 1973).

El conjunto de dos glucoproteínas urinarias, una nefrocalcina y una glucoproteína de Tamm-Horsfall inhiben la agregación de cristales de oxalato cálcico monohidratado. Hay que tener en cuenta que la proteína de Tamm-Horsfall es muy abundante en la orina y se encarga de inhibir la agregación de cristales, pero de ningún modo frena su crecimiento.

La osteopontina es una glucoproteína ácida fosforilada que inhibe la nucleación, el crecimiento y la agregación de los cristales de oxalato de calcio y reduce la fijación de los cristales a las células epiteliales renales in vitro (Asplin y col. 1998; Wesson y col. 1998).

4. SOBRESATURACIÓN Y CÁLCULOS RENALES

4.1. CONCEPTOS TERMODINÁMICOS

Para llevar a cabo el estudio de la termodinámica deben mencionarse primeramente las reacciones que se llevan a cabo en este proceso. Dichas reacciones se adjuntan en la Tabla 8 junto con las constantes de equilibrio. Estas reacciones se forman partiendo de la composición de la orina estándar aportada en la Tabla 4, además de tener en cuenta la composición promedio de oxalato y citrato.

Tabla 8.- Reacciones químicas.

Reacción	K (mol/L)
$\text{cit}^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}(\text{cit})^-$	7,41E+04
$2\text{H}^+ + \text{cit}^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}(\text{H}_2\text{cit})^+$	4,05E+12
$\text{H}^+ + \text{cit}^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}(\text{Hcit})$	1,80E+09
$\text{Ca}^{2+} + 2\text{HOx}^- \leftrightarrow \text{Ca}(\text{HOx})_2$	3,09E+09
$\text{Ca}^{2+} + 2\text{NH}_3 \leftrightarrow \text{Ca}(\text{NH}_3)_2^{2+}$	7,08E-01
$\text{Ox}^{2-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}(\text{Ox})$	1,55E+03
$2\text{Ox}^{2-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Ca}(\text{Ox})_2^{2-}$	3,09E+02
$\text{Cl}^- + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaCl}^+$	7,24E-01
$2\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaH}_2\text{PO}_4^+$	9,14E+20
$\text{H}^+ + \text{Ox}^{2-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaHOx}^+$	1,58E+05
$\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaHPO}_4$	1,22E+15
$\text{Ca}^{2+} + \text{NH}_3 \leftrightarrow \text{Ca}(\text{NH}_3)^{2+}$	1,58E+00
$\text{H}_2\text{O} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaOH}^+ + \text{H}^+$	1,66E-13
$\text{PO}_4^{3-} + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{CaPO}_4^-$	2,88E+06
$\text{H}^+ + \text{cit}^{3-} \leftrightarrow \text{H}(\text{cit})^{2-}$	2,49E+06
$2\text{H}^+ + \text{cit}^{3-} \leftrightarrow \text{H}_2(\text{cit})^-$	1,44E+11
$2\text{H}^+ + \text{Ox}^{2-} \leftrightarrow \text{H}_2\text{Ox}$	3,30E+05
$2\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-} \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$	3,57E+19
$3\text{H}^+ + \text{cit}^{3-} \leftrightarrow \text{H}_3(\text{cit})$	1,93E+14
$3\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-} \leftrightarrow \text{H}_3\text{PO}_4$	5,04E+21
$\text{H}^+ + \text{Ox}^{2-} \leftrightarrow \text{HOx}^-$	1,85E+04
$\text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-} \leftrightarrow \text{HPO}_4^{2-}$	2,22E+12
$\text{K}^+ + \text{cit}^{3-} \leftrightarrow \text{K}(\text{cit})^{2-}$	1,26E+01
$\text{K}^+ + \text{ox}^{2-} \leftrightarrow \text{K}(\text{ox})^-$	6,31E+00
$\text{K}^+ + \text{Cl}^- \leftrightarrow \text{KCl}$	2,00E-01

Tabla 8.- Reacciones químicas (continuación).

Reacción	K (mol/L)
$H^+ + K^+ + PO_4^{3-} \leftrightarrow KHPO_4^-$	4,33E+12
$K^+ + H_2O \leftrightarrow KOH + H^+$	3,47E-15
$Mg^{2+} + cit^{3-} \leftrightarrow Mg(cit)^-$	7,76E+04
$2H^+ + Mg^{2+} + cit^{3-} \leftrightarrow Mg(H_2cit)^+$	2,03E+12
$H^+ + Mg^{2+} + cit^{3-} \leftrightarrow Mg(Hcit)$	8,05E+08
$Mg^{2+} + 2NH_3 \leftrightarrow Mg(NH_3)_2^{2+}$	1,58E+00
$Mg^{2+} + ox^{2-} \leftrightarrow MgOx$	3,16E+03
$4H_2O + 4Mg^{2+} \leftrightarrow Mg_4(OH)_4^{4+} + 4H^+$	1,95E-40
$2H^+ + Mg^{2+} + PO_4^{3-} \leftrightarrow Mg(H_2PO_4)^+$	1,16E+21
$H^+ + Mg^{2+} + PO_4^{3-} \leftrightarrow Mg(HPO_4)$	1,64E+15
$Mg^{2+} + NH_3 \leftrightarrow MgNH_3^{2+}$	3,98E+00
$Mg^{2+} + H_2O \leftrightarrow MgOH^+ + H^+$	3,63E-12
$Mg^{2+} + PO_4^{3-} \leftrightarrow MgPO_4^-$	3,88E+06
$Na^+ + cit^{3-} \leftrightarrow Na(cit)^{2-}$	2,63E+01
$Na^+ + ox^{2-} \leftrightarrow Na(ox)^-$	7,94E+00
$H^+ + Na^+ + PO_4^{3-} \leftrightarrow NaHPO_4^-$	4,33E+12
$Na^+ + H_2O \leftrightarrow NaOH + H^+$	6,61E-15
$NH_4^+ + OH^- \leftrightarrow NH_3 + H_2O$	1,70E-02
$H^+ + NH_3 + cit^{3-} \leftrightarrow NH_4(cit)^{2-}$	8,13E+10
$H^+ + NH_3 \leftrightarrow NH_4^+$	1,73E+09
$H^+ + NH_3 + ox^{2-} \leftrightarrow NH_4Ox^-$	1,38E+10
$H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$	1,00E-14
$4H^+ + 2PO_4^{3-} + Ca^{2+} \leftrightarrow Ca(H_2PO_4)_2$	1,12E+39
$2H_2O + Ca^{2+} \leftrightarrow Ca(OH)_2 + 2H^+$	1,58E-23
$Ox^{2-} + Ca^{2+} + H_2O \leftrightarrow Ca(Ox) \cdot H_2O$	6,03E+08
$2PO_4^{3-} + 3Ca^{2+} \leftrightarrow Ca_3(PO_4)_2$	8,32E+28
$H^+ + 3PO_4^{3-} + 4Ca^{2+} \leftrightarrow Ca_4H(PO_4)_3$	7,94E+46
$H_2O + 3PO_4^{3-} + 5Ca^{2+} \leftrightarrow Ca_5(PO_4)_3OH + H^+$	2,88E+40
$2H_2O + H^+ + PO_4^{3-} + Ca^{2+} \leftrightarrow CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	9,02E+18
$H_2O + Ca^{2+} \leftrightarrow CaO + 2H^+$	1,60E-33
$Mg^{2+} + 2H_2O \leftrightarrow Mg(OH)_2 + 2H^+$	1,45E-17

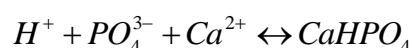
Tabla 8.- Reacciones químicas (continuación).

Reacción	K (mol/L)
$Mg^{2+} + Ox^{2-} \leftrightarrow Mg(Ox)$	4,79E+05
$3Mg^{2+} + 2PO_4^{3-} \leftrightarrow Mg_3(PO_4)_2$	1,91E+23
$H^+ + Mg^{2+} + PO_4^{3-} + 3H_2O \leftrightarrow MgHPO_4 \cdot 3H_2O$	1,50E+18
$H^+ + Mg^{2+} + PO_4^{3-} + NH_3 \leftrightarrow MgNH_4PO_4$	3,98E+12
$Mg^{2+} + H_2O \leftrightarrow MgO + 2H^+$	3,09E-22
$Cl^- + Na^+ \leftrightarrow NaCl$	2,62E-02

Las constantes de equilibrio aportadas por el programa Medusa (Tabla 8) son a 25°C, por tanto, con la Ecuación (11) (Ecuación de Van't Hoff) hay que proceder a transformarlas a 37°C, puesto que es a la temperatura a la que se encuentra la orina (T_2).

Para poder aplicar dicha ecuación hay que conocer primeramente la entalpía de la reacción. A modo de ejemplo se coge una de las reacciones de la Tabla 8 para ver los pasos a seguir.

Por ejemplo, cogiendo la siguiente reacción:



Con los valores tabulados de la Tabla 2 y la Ecuación (1) se obtiene una entalpía de reacción de -0,6 kJ/mol. Como se observa en la Tabla 8, su constante de equilibrio es de $1,22 \cdot 10^{15}$ mol/L. Empleando la Ecuación (11) se obtiene una constante de equilibrio a 37°C de $1,21 \cdot 10^{15}$ mol/L. Asumiendo esta mínima diferencia en el valor de la constante, se va a proceder a trabajar con las constantes de equilibrio a 25°C.

4.2. CÁLCULO DEL GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA ORINA RESPECTO A LA HIDROXIAPATITA (HAP)

4.2.1. Sobresaturación de HAP en una orina estándar de una persona sana

La composición de la orina humana varía no sólo entre las personas, sino también a lo largo del día para un mismo individuo. Para realizar la simulación se ha optado por escoger una orina representativa con la composición mostrada en la Tabla 9 y un pH de 6.

Tabla 9.- Composición de una orina representativa (Söhnel y Grases, 2010).

Catión	Carga	Concentración (mmol/L)
Na ⁺	1	75
K ⁺	1	30
Mg ²⁺	2	1,8
Ca ²⁺	2	2,5
HPO ₄ ²⁻	2	5
Cl	1	100
NH ₄ ⁺	1	7
citrato	3	2,01
oxalato	2	0,165

El grado de sobresaturación de la hidroxiapatita, Ca₅(PO₄)₃OH, en la orina es evaluado teniendo en cuenta las concentraciones de iones presentes en la misma.

Para ello, se ha utilizado el programa informático Medusa como herramienta de simulación de la formación de compuestos en la orina. El software Medusa determina las reacciones que tienen lugar en la disolución urinaria, indicando los compuestos que se forman, tanto en disolución como de forma precipitada. Esta simulación es posible dado que el software Medusa posee una base de datos de las constantes de formación de los compuestos. Por tanto, a través de este programa se obtienen diagramas de formación en los que pueden leerse la fracción formada de cada uno de los compuestos.

En este trabajo se ha utilizado el programa Medusa introduciendo la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 con sus correspondientes concentraciones. Por otro lado, es necesario calcular e introducir como dato la fuerza iónica correspondiente a esta orina promedio.

La fuerza iónica se calcula a partir de la Ecuación (23).

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i z_i \quad (23)$$

siendo c_i la concentración del ión i (mol/L) y z_i la carga del ión i .

En las condiciones seleccionadas, la fuerza iónica de la orina es 0,134 mol/L.

La Figura 3 muestra el resultado proporcionado por la simulación en función del pH. En este diagrama se observan los porcentajes de formación de las diferentes especies fosfatadas para esas condiciones.

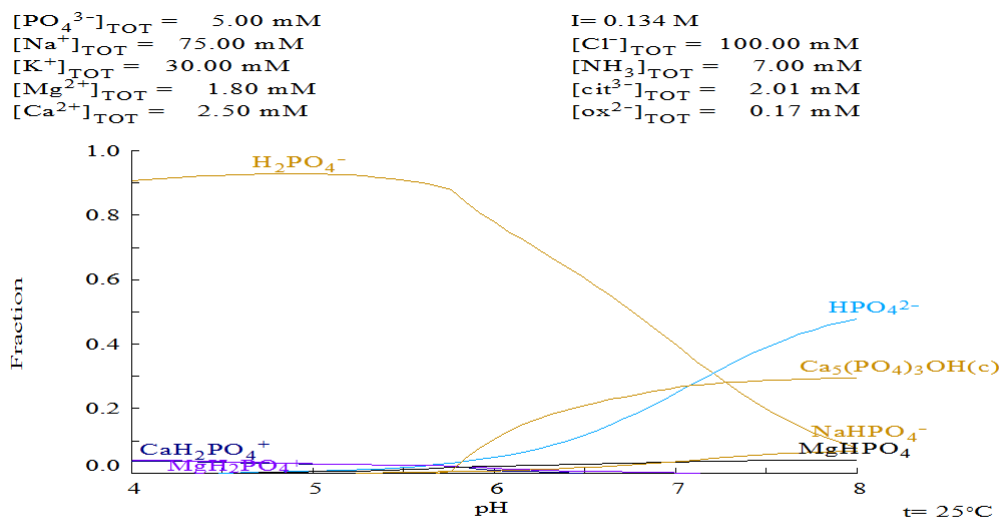


Figura 3.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 ($I = 0,134 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$).

En la Figura 3 se observa que debido fundamentalmente al valor del pH y a la formación de distintos compuestos con el magnesio, sodio y calcio, la fracción de HPO_4^{2-} libre a pH 6 es de 4,88%. Esta fracción es la que está disponible para formar posibles precipitados sólidos y corresponde a una concentración de $[\text{HPO}_4^{2-}] = 0,244 \text{ mmol/L}$.

Como la fracción de HPO_4^{2-} depende fundamentalmente del valor del pH y éste se ha decidido mantener constante en un valor de 6 durante el estudio, la concentración de este ión se mantendrá constante.

Por otro lado, en la Figura 4 se muestran los porcentajes de formación de las diferentes especies cálcicas para esas condiciones.

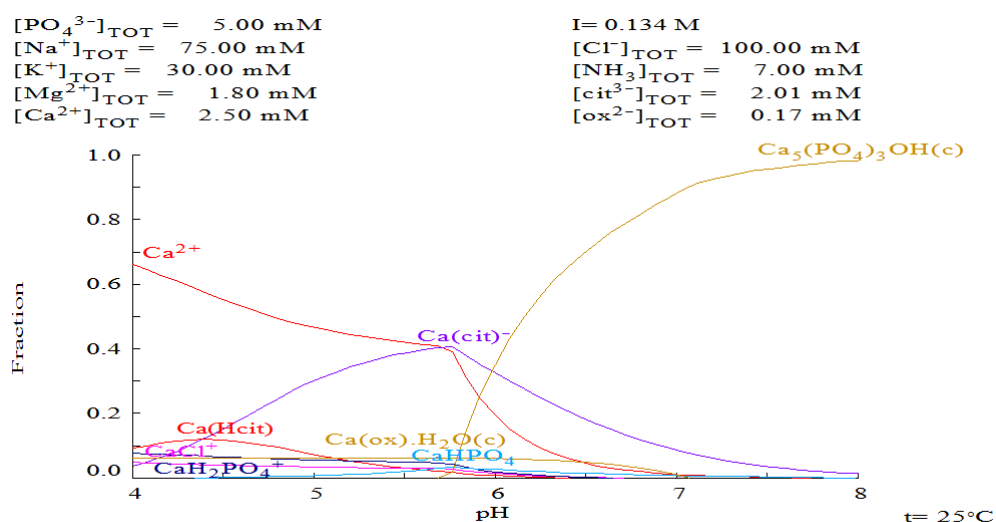


Figura 4.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 ($I = 0,134 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$).

En la Figura 4 se observa que el calcio forma de forma considerable un complejo con el citrato presente en la orina. A pH 6, el porcentaje de calcio que está complejado con el citrato se estima en un 32,6%. Esta cantidad indica que el porcentaje de calcio libre disponible para la formación de sólidos es del 67,4%, lo que supone 1,685 mmol/L.

Por lo tanto, la composición de la orina para una nueva simulación es la que se muestra en la Tabla 10, teniendo en cuenta el porcentaje de calcio, hidrogenofosfato y citrato que está en forma libre para participar en la formación de sólidos.

Tabla 10.- Composición de una orina representativa.

Catión	Carga	Concentración (mmol/L)
Na ⁺	1	75
K ⁺	1	30
Mg ²⁺	2	1,8
Ca ²⁺	2	1,7
HPO ₄ ²⁻	2	5
Cl ⁻	1	100
NH ₄ ⁺	1	7
citrato	3	0,90
oxalato	2	0,165

Como esta variación de concentraciones influye en la fuerza iónica, ésta se recalcula a partir de la Ecuación (23). En este caso la nueva fuerza iónica urinaria es 0,127 mol/L.

A partir de este dato y con las concentraciones mostradas en la Tabla 10 se realiza una nueva simulación con el programa Medusa.

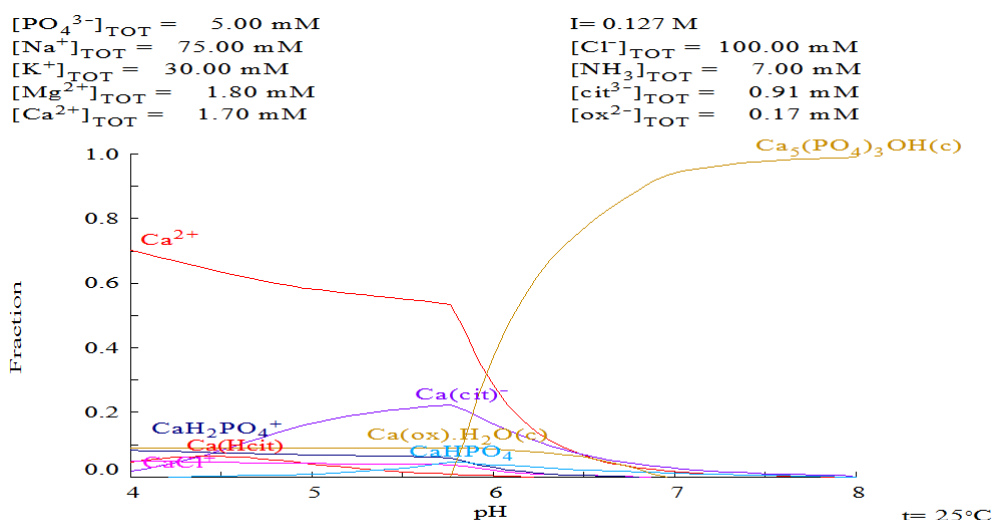


Figura 5.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 10 ($I = 0,127 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$).

En la Figura 5 se observa que el porcentaje de calcio complejado con el citrato es del 16,3%. Por lo tanto, en este caso la concentración total de calcio libre disponible para formar sólidos es de 1,410 mmol/L.

Una vez realizada esta iteración, se ha propuesto una fuerza iónica media de 0,131 mol/L, correspondiente a la composición urinaria mostrada en la Tabla 10.

A partir de este valor de fuerza iónica, pueden calcularse los coeficientes de actividad tanto del calcio como del fosfato, ya que son iguales. Para ello se aplicará la Ecuación de Davies (Ecuación 14) siendo el valor de la constante A de 0,5242 a 37°C (Söhnel y Grases, 2011).

$$\gamma_{Ca^{2+}} = \gamma_{HPO_4^{2-}} = 0,315$$

Una vez obtenido este valor y utilizando los valores de concentración de calcio, hidrogenofosfato y pH de la composición urinaria resultante de la Tabla 10, se calcula la constante aparente de la hidroxiapatita $Ca_5(PO_4)_3OH$, utilizando la Ecuación (20).

$$K_{ap} = 1,055 \cdot 10^{-55} (\text{mol} / L)^9$$

Este valor de K_{ap} se sustituye en la Ecuación (16) para calcular el grado de sobresaturación de la orina respecto a la hidroxiapatita, sabiendo que su producto de solubilidad, K_{sp} , tiene un valor de $(2,03 \pm 0,71) \cdot 10^{-59} (\text{mol}/L)^9$ a 37°C. (Amis y Rumble, 2003)

El grado de sobresaturación de una orina humana representativa respecto a la hidroxiapatita se encuentra entre los siguientes valores:

$$S = 2,50 - 2,71$$

Este resultado indica que una orina “normal” correspondiente a una persona sana, tiene una concentración aproximadamente 3 veces superior a la que marca su solubilidad respecto a la HAP. Esto indica un microambiente urinario sobresaturado e inestable en donde se ve favorecido el proceso de cristalización de HAP.

A partir de estos resultados y utilizando la Ecuación (22), que relaciona el grado de sobresaturación de un fluido con el radio de la partícula a cristalizar, puede determinarse el tamaño del cristal de HAP que debería formarse. Estos valores se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11.- Relación entre el grado de sobresaturación de la orina respecto a la HAP con el radio del cristal.

Grado de sobresaturación de HAP, S	r (nm)
2,50	0,689
2,71	0,633

Como se observa en la Tabla 11, a medida que el grado de sobresaturación en la orina aumenta, el tamaño del cristal que puede formarse es menor.

4.2.2. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de inhibidores

El principal inhibidor de la formación de HAP en la orina es el ión citrato, ya que éste es capaz de formar fuertes complejos con el calcio. Por ello, en este apartado se va a estudiar la influencia en el proceso de precipitación de HAP tanto de un exceso como del déficit de este importante inhibidor.

Los valores entre los que se debe encontrar la concentración de citrato en una orina estándar sana están descritos en la Tabla 5.

4.2.2.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipocitraturia.

La hipocitraturia se define como una concentración de citrato inferior a la que determina el rango de una orina estándar. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hipocitraturia cuando la concentración de citrato en su orina es menor de 350 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hipocitraturia en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina.

El procedimiento que se ha llevado a cabo es el mismo que en el apartado anterior. Es decir, se han realizado diagramas de simulación con el Medusa suponiendo una concentración media normal de calcio y fosfato (determinadas en la Tabla 9) y se ha disminuido la concentración de citrato por debajo de lo que se considera su límite normal. En todos los casos se ha calculado la fuerza iónica y los coeficientes de actividad del calcio y del fosfato para posteriormente poder determinar el grado de sobresaturación de la HAP en cada caso.

En las Figuras 6, 7 y 8, se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de citrato de 350, 250 y 150 mg/24 horas, respectivamente.

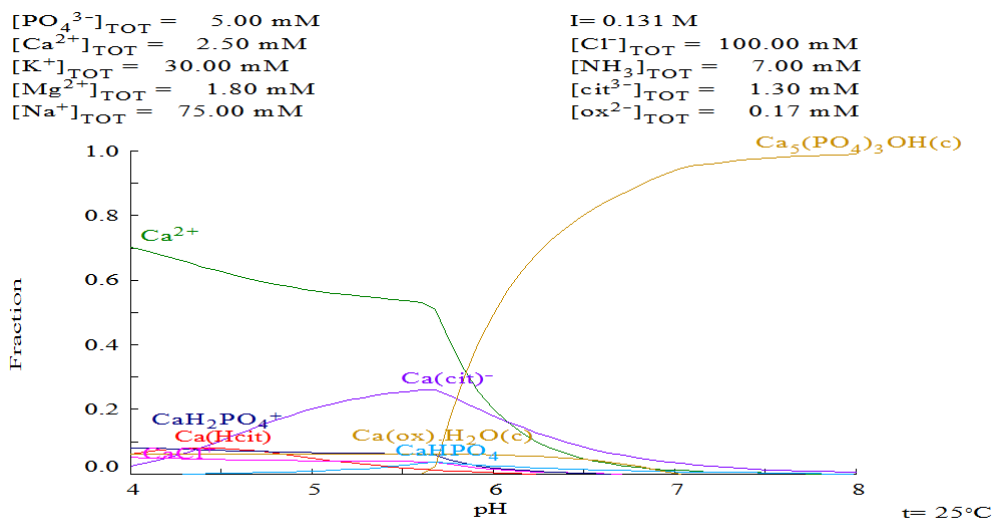


Figura 6.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 350 mg/24h. ($I = 0,131 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

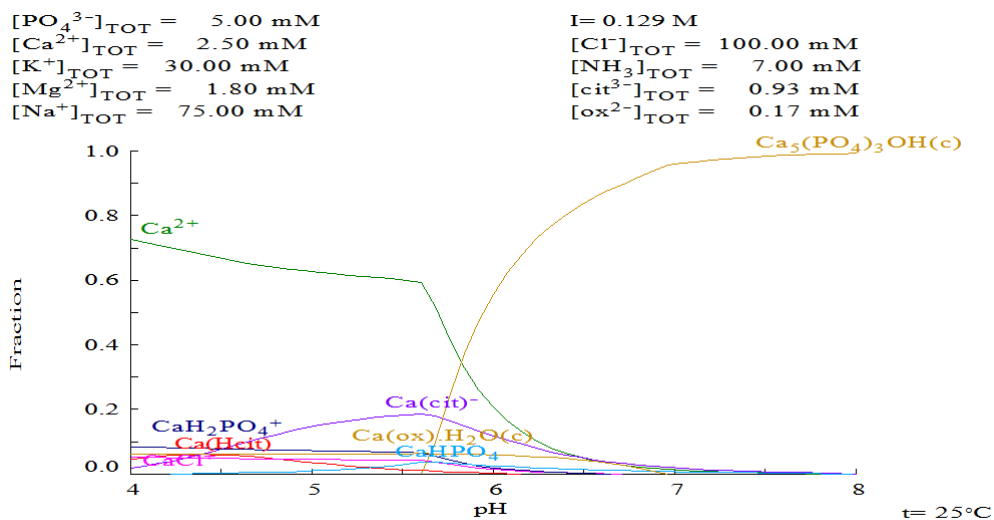


Figura 7.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 250 mg/24h. ($I = 0,129 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

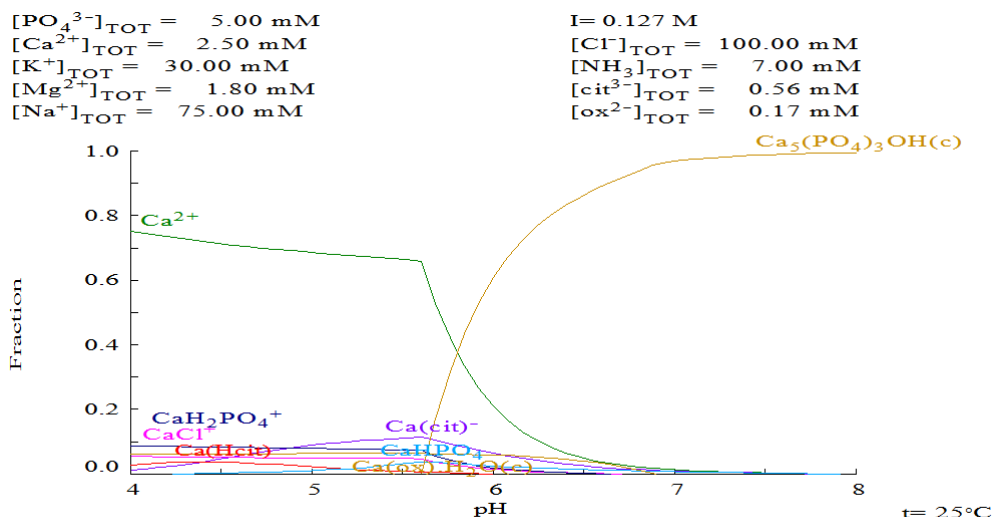


Figura 8.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 150 mg/24h. ($I = 0,127 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

Tal como se esperaba, en las Figuras 6, 7 y 8 se observa que a medida que la concentración de citrato disminuye, la fracción del calcio complejoado con el citrato a pH 6 es menor. Esto indica necesariamente que la fracción de calcio que está disponible para formar sólidos es mayor a medida que disminuye la cantidad de inhibidor.

En la Tabla 12 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 6, 7 y 8, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 12.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hipocitraturia en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de citrato (mg/24h)	Concentración de calcio (mmol/L)	Fracción de calcio complejoado (%)	I (mol/L)	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	$K_{\text{ap}} \text{ (mol/L)}^9$	S	r (nm)
350	1,30	18,1	0,131	0,315	$3,867 \cdot 10^{-55}$	3,14 - 2,89	0,553 - 0,595
250	0,93	11,7	0,129	0,316	$5,633 \cdot 10^{-55}$	3,27 - 3,01	0,534 - 0,573
150	0,56	6,45	0,127	0,318	$8,073 \cdot 10^{-55}$	3,40 - 3,14	0,516 - 0,553

Los resultados mostrados en la Tabla 12 corroboran la teoría de que un déficit de inhibidores en la orina favorece un aumento en el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita y por tanto un menor tamaño del cristal.

4.2.2.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipercitraturia.

Por otro lado, puede darse la situación contraria a la que se ha estudiado en el apartado anterior, es decir, que una persona presente una concentración de citrato superior a la determinada en el rango de la orina estándar. Es lo que se conoce como hipercitraturia. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hipercitraturia cuando la concentración de citrato en su orina es mayor de 350 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hipercitraturia en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina.

El procedimiento que se ha llevado a cabo es el mismo que en el apartado anterior. Es decir, se han realizado diagramas de simulación con el Medusa suponiendo una concentración media normal de calcio y fosfato (determinadas en la Tabla 9) y se ha aumentado la concentración de citrato por encima de lo que se considera su límite normal. En todos los casos se ha calculado la fuerza iónica y los coeficientes de actividad del calcio y del fosfato para posteriormente poder determinar el grado de sobresaturación de la HAP en cada caso.

En las Figuras 9, 10, 11 y 12 se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de citrato de 550, 750, 1000 y 1500 mg/24 horas, respectivamente.

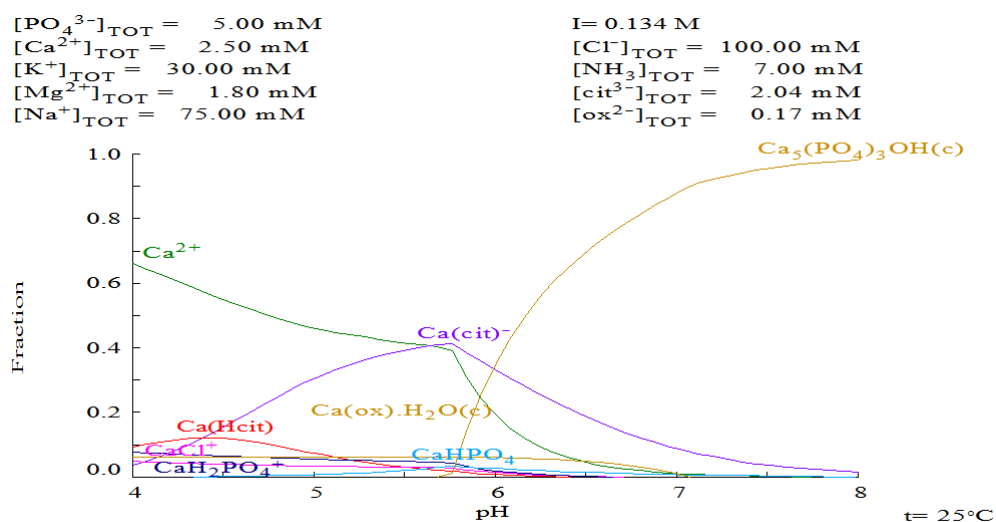


Figura 9.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 550 mg/24h. ($I = 0,134 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

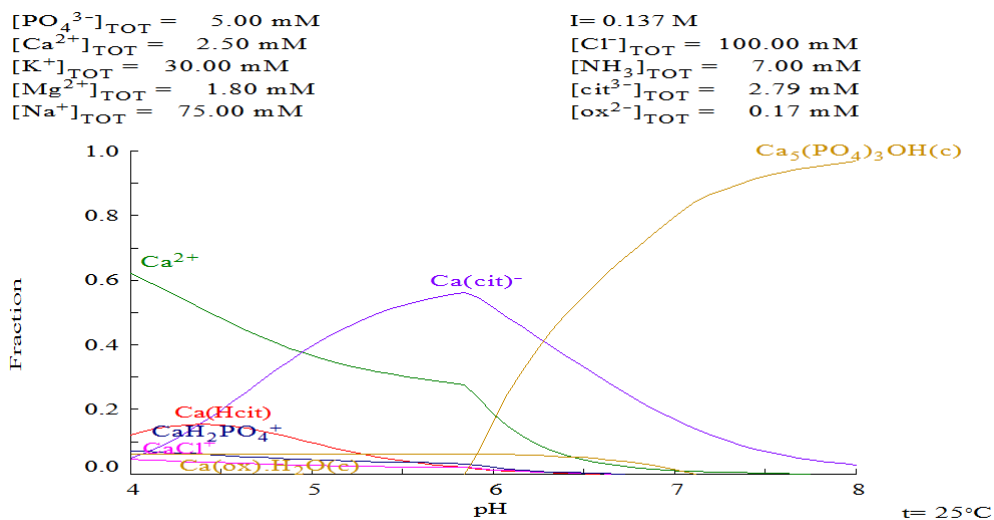


Figura 10.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 750 mg/24h. ($I = 0,137 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

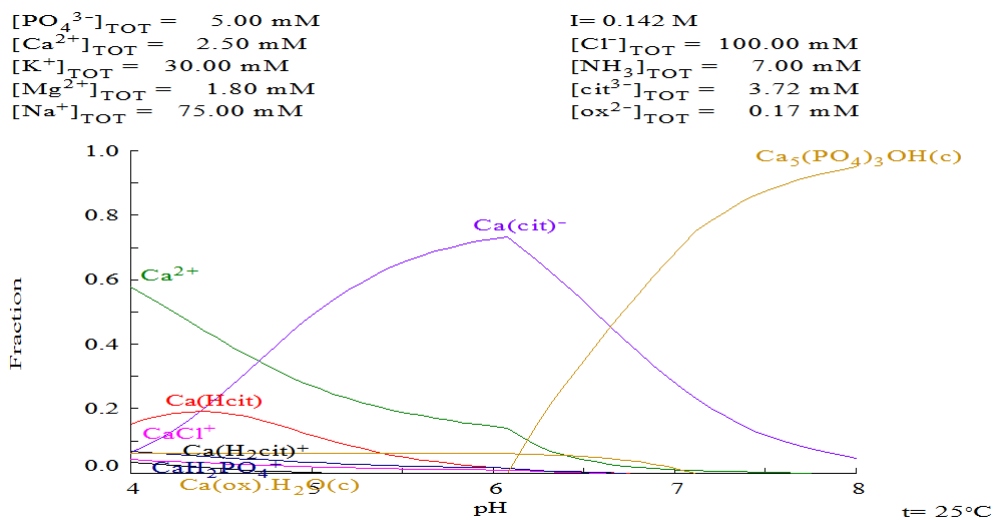


Figura 11.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 1000 mg/24h. ($I = 0,142 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

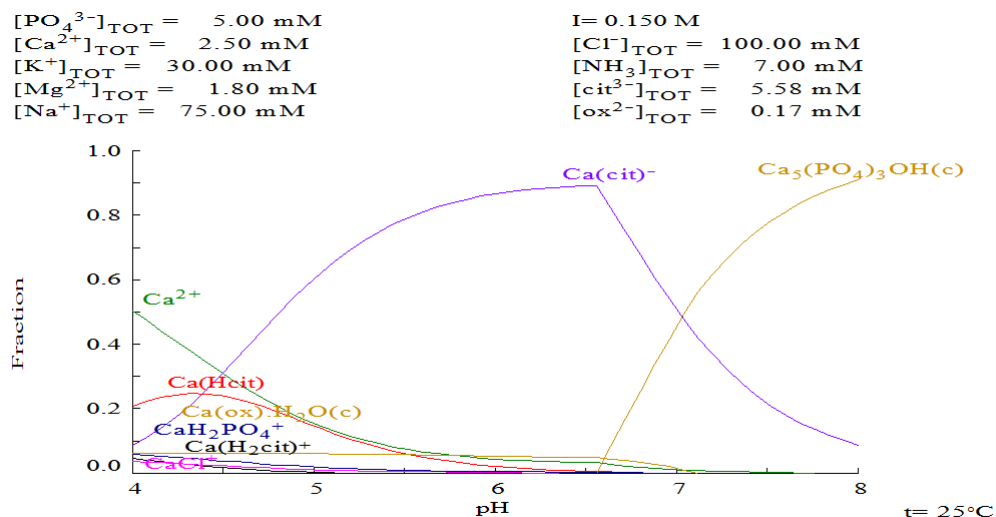


Figura 12.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de citrato de 1500 mg/24h. ($I = 0,150 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

Tal como se esperaba, en las Figuras 9, 10, 11 y 12 se observa que a medida que la concentración de citrato aumenta, la fracción del calcio complejado con el citrato a pH 6 es mayor. Esto indica necesariamente que la fracción de calcio que está disponible para formar sólidos es menor a medida que aumenta la cantidad de inhibidor.

En la Tabla 13 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 9, 10, 11 y 12, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 13.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hipercitraturia en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de citrato (mg/24h)	Concentración de calcio (mmol/L)	Fracción de calcio complejado (%)	I (mol/L)	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	$K_{\text{ap}} \text{ (mol/L)}^9$	S	r (nm)
550	2,04	33,2	0,134	0,312	$1,032 \cdot 10^{-55}$	2,78 - 2,56	0,619 - 0,672
750	2,79	51,5	0,137	0,309	$0,256 \cdot 10^{-55}$	2,32 - 2,14	0,772 - 0,832
1000	3,72	72,8	0,142	0,306	$0,012 \cdot 10^{-55}$	1,63 - 1,53	1,249 - 1, 488
1500	5,58	86,3	0,150	0,300	$3,474 \cdot 10^{-59}$	1,11 - 1,03	5,880 - 23,979

Como se observa en la Tabla 13, a medida que aumenta la concentración de citrato en la orina, se produce una mayor inhibición en la formación de cálculos de HAP, ya que la fracción de calcio complejada es mayor. Esto implica que el grado de sobresaturación de HAP en la orina a medida que aumenta la concentración del citrato es menor.

En la Figura 13 se muestra la relación del radio del cristal de HAP formado en función del grado de sobresaturación.

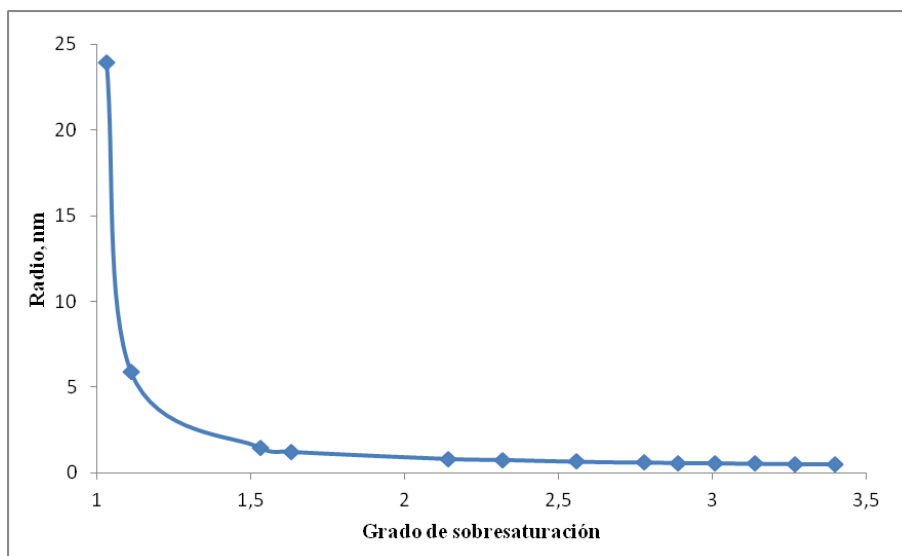


Figura 13.- Relación entre el grado de sobresaturación provocado por la concentración de citrato y el radio del cristal de HAP formado.

La Figura 13 muestra que el cristal de HAP que puede formarse es menor cuanto mayor es el grado de sobresaturación urinario. Esto es completamente consecuente con la Ecuación (22). La razón de este hecho reside en que a medida que la sobresaturación es mayor, la estabilidad de la disolución es menor, lo que implica una masiva formación de cristales microscópicos. Sin embargo, para la obtención de cristales de mayor tamaño es necesaria una disolución estable que haga posible el crecimiento del cristal. Esto se consigue cuando el grado de sobresaturación no es tan elevado.

4.2.3. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de fosfatos

El fósforo es un parámetro bioquímico urinario considerado como un factor potencial de riesgo litógeno cuando hay un valor anormal. Por ello, en este apartado se va a estudiar la influencia en el proceso de precipitación de HAP tanto de un exceso como de un déficit de este compuesto.

Los valores entre los que se debe encontrar la concentración de fosfato en una orina estándar sana están descritos en la Tabla 5.

4.2.3.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipofosfaturia.

La hipofosfaturia se define como una concentración de fosfato inferior a la que determina el rango de una orina estándar. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hipofosfaturia cuando la concentración de fosfato en su orina es menor de 1200 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hipofosfaturia en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina.

Para ello, se va a someter a estudio con el mismo procedimiento que en el apartado anterior. Es decir, se han realizado diagramas de simulación con el Medusa suponiendo una concentración media normal de calcio y citrato (determinadas en la Tabla 9) y se ha disminuido la concentración de fosfato por debajo de lo que se considera su límite normal. En todos los casos se ha calculado la fuerza iónica y los coeficientes de actividad del calcio y del fosfato para posteriormente poder determinar el grado de sobresaturación de la HAP en cada caso.

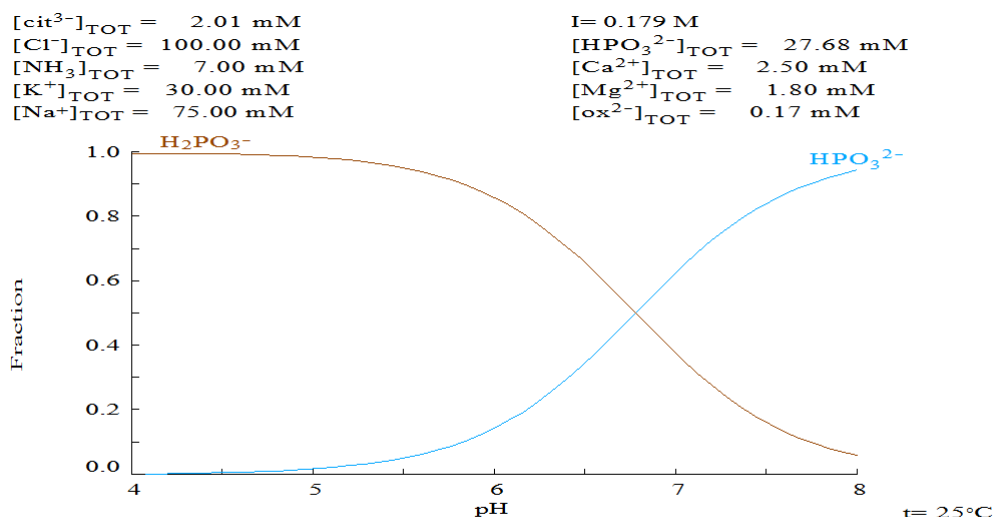


Figura 14.- Simulación de la formación de especies fosfatadas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fosfato de 1200 mg/24h. ($I = 0,179 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$).

En la Figura 14 se observa que la fracción de HPO_4^{2-} libre a pH 6 es de 13,7%. Esta fracción es la que está disponible para formar posibles precipitados sólidos y corresponde a una concentración de $[\text{HPO}_4^{2-}] = 3,792 \text{ mmol/L}$.

En las Figuras 15, 16 y 17, se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de fosfato de 1200, 1000 y 800 mg/24 horas, respectivamente.

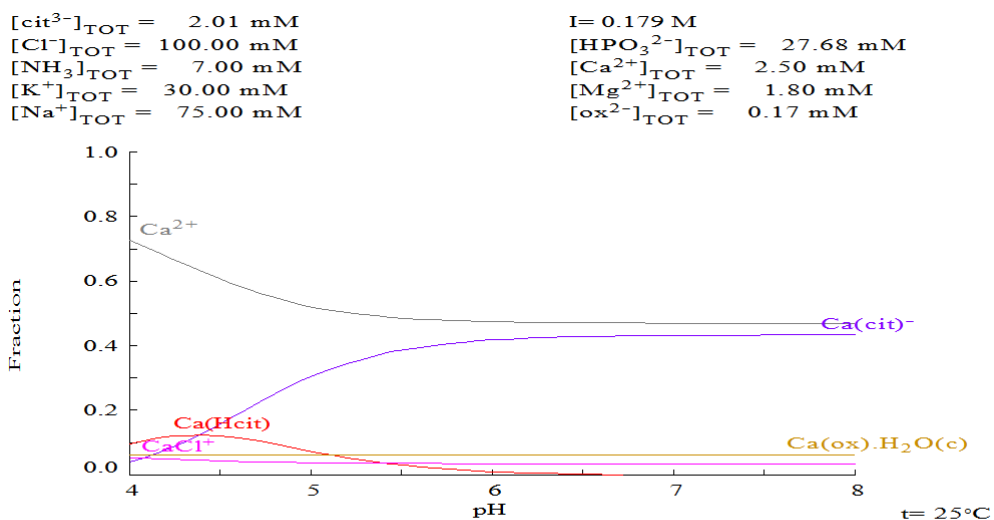


Figura 15.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fosfato de 1200 mg/24h. ($I = 0,179 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

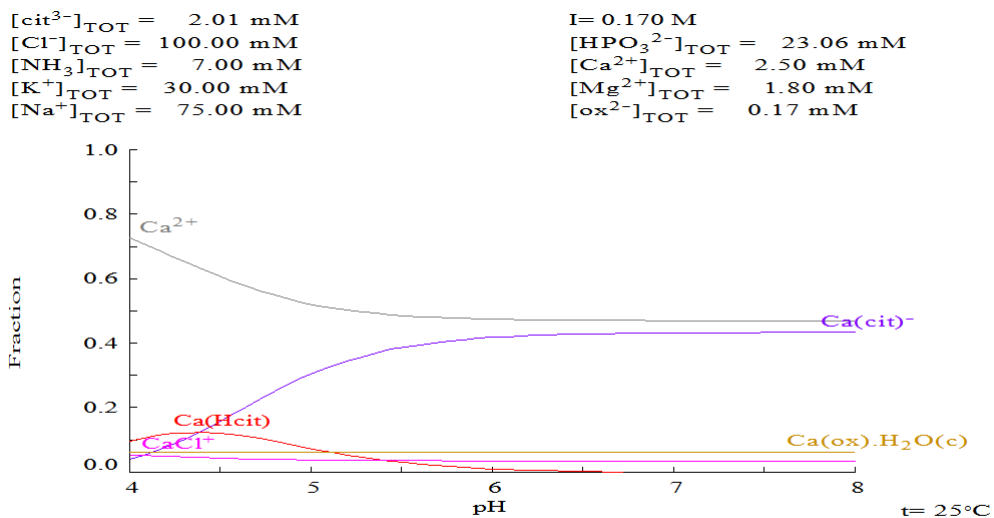


Figura 16.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fosfato de 1000 mg/24h. ($I = 0,170 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

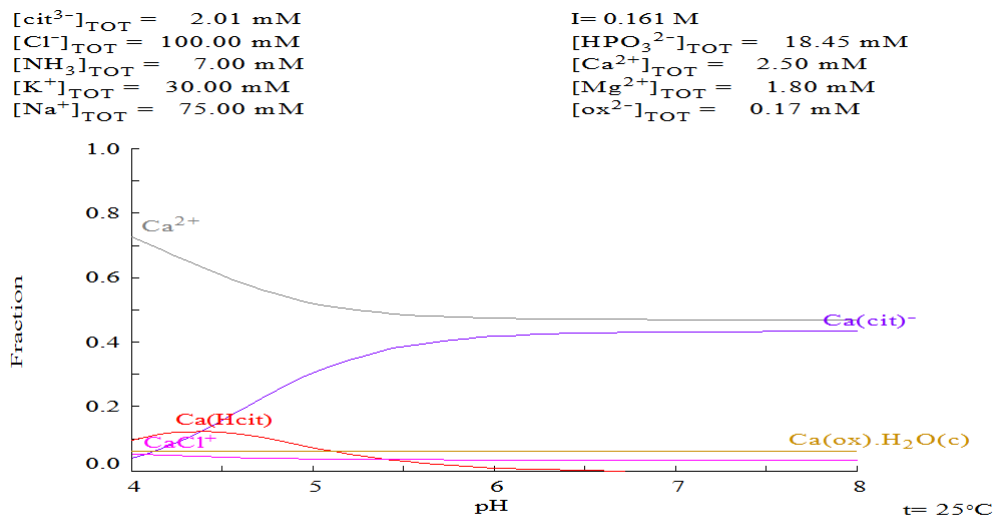


Figura 17.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fosfato de 800 mg/24h. ($I = 0,161 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

En las Figuras 15, 16 y 17 se observa que a medida que la concentración de fosfato disminuye, la fracción del calcio complejado con el citrato a pH 6 se mantiene constante. Esto es lógico, ya que como se ha mencionado con anterioridad, la fracción de fosfato es dependiente del pH.

En la Tabla 14 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 15, 16 y 17, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 14.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hipofosfaturia en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de fosfato (mg/24h)	Concentración de fosfato (mmol/L)	Fracción de calcio complejado (%)	I (mol/L)	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	$K_{\text{ap}} \text{ (mol/L)}^9$	S	r (nm)
1200	27,68	41,5	0,179	0,283	$1,151 \cdot 10^{-52}$	5,90 - 5,44	0,356 - 0,373
1000	23,06	41,5	0,170	0,288	$7,635 \cdot 10^{-53}$	5,64 - 5,20	0,365 - 0,383
800	18,45	41,5	0,161	0,293	$4,527 \cdot 10^{-53}$	5,32 - 4,91	0,378 - 0,397

Los resultados mostrados en la Tabla 14 corroboran la teoría de que un déficit de fosfato en la orina favorece una disminución en el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita y por tanto un mayor tamaño del cristal.

4.2.3.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hiperfosfaturia.

Por otro lado, puede darse la situación contraria a la que se ha estudiado en el apartado anterior, es decir, que una persona presente una concentración de fosfato superior a la determinada en el rango de la orina estándar. Es lo que se conoce como hiperfosfaturia. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hiperfosfaturia cuando la concentración de fósforo en su orina es mayor de 1200 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hiperfosfatemia en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina siguiendo el procedimiento anterior.

En las Figuras 18, 19 y 20 se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de fósforo de 1400, 1600 y 1800 mg/24 horas, respectivamente.

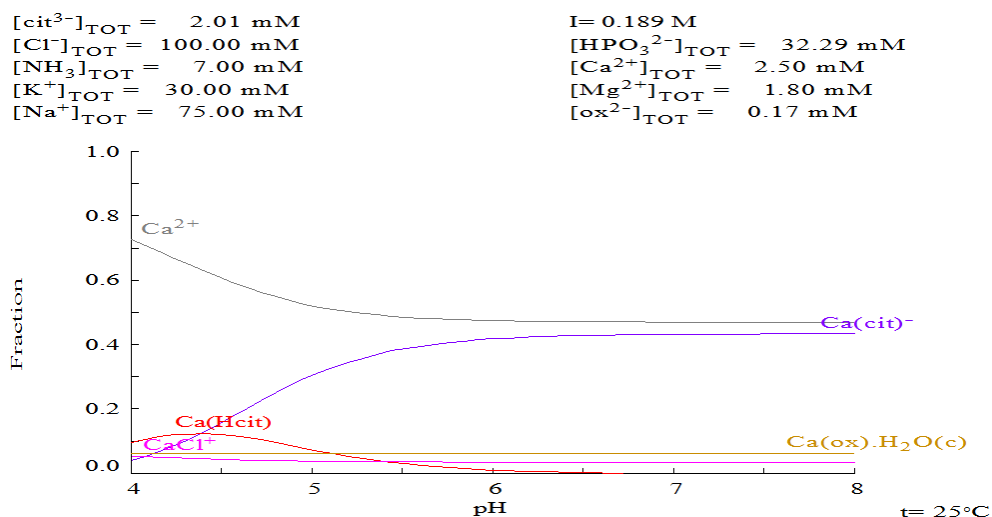


Figura 18.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fósforo de 1400 mg/24h. ($I = 0,189 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

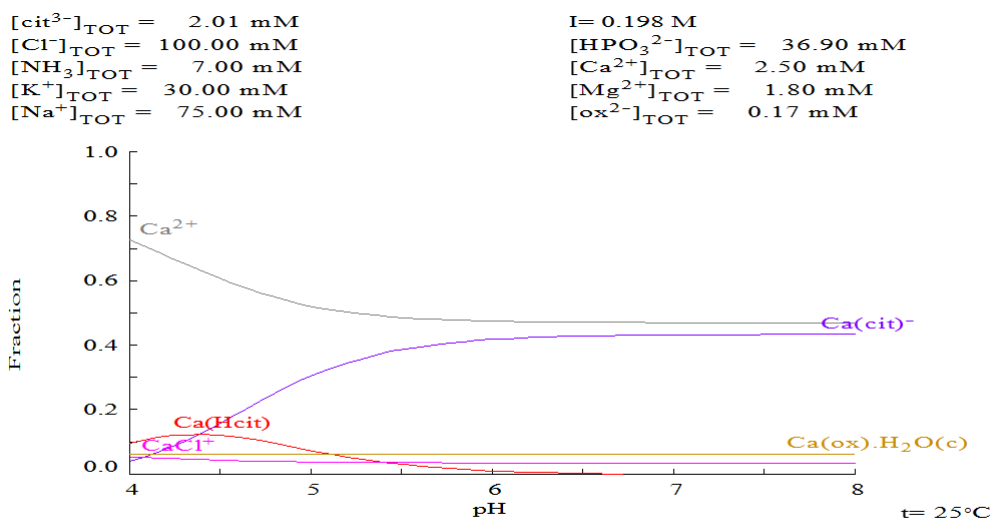


Figura 19.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fósforo de 1600 mg/24h. ($I = 0,198 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

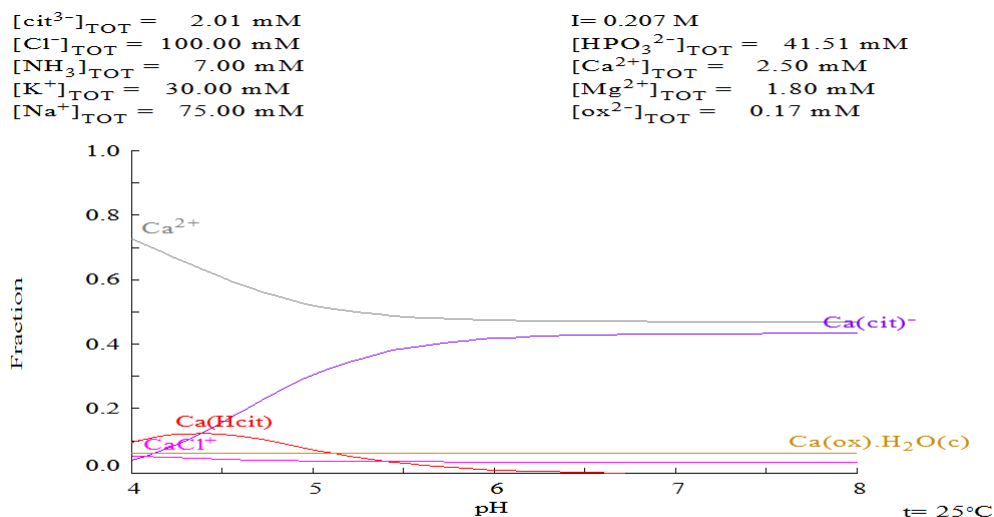


Figura 20.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de fósforo de 1800 mg/24h. ($I = 0,207 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

En las Figuras 18, 19 y 20 ocurre lo mismo que en el caso de la hipofosfatúria, es decir, la fracción de calcio complejoado con el citrato se mantiene constante a pH 6.

En la Tabla 15 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 18, 19 y 20, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 15.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hiperfosfatúria en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de fosfato (mg/24h)	Concentración de fosfato (mmol/L)	Fracción de calcio complejoado (%)	I (mol/L)	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	$K_{\text{ap}} \text{ (mol/L)}^9$	S	r (nm)
1400	32,29	41,5	0,189	0,278	$1,583 \cdot 10^{-52}$	6,12 - 5,64	0,349 - 0,365
1600	36,90	41,5	0,198	0,274	$2,09 \cdot 10^{-52}$	6,31 - 5,82	0,343 - 0,359
1800	41,51	41,5	0,207	0,270	$2,658 \cdot 10^{-52}$	6,48 - 5,97	0,338 - 0,354

Los resultados mostrados en la Tabla 15 indican que un exceso de fosfato en la orina favorece un aumento en el grado de sobresaturación de la hidroxapatita y por tanto un menor tamaño del cristal.

En la Figura 21 se muestra la relación del radio del cristal de HAP formado en función del grado de sobresaturación.

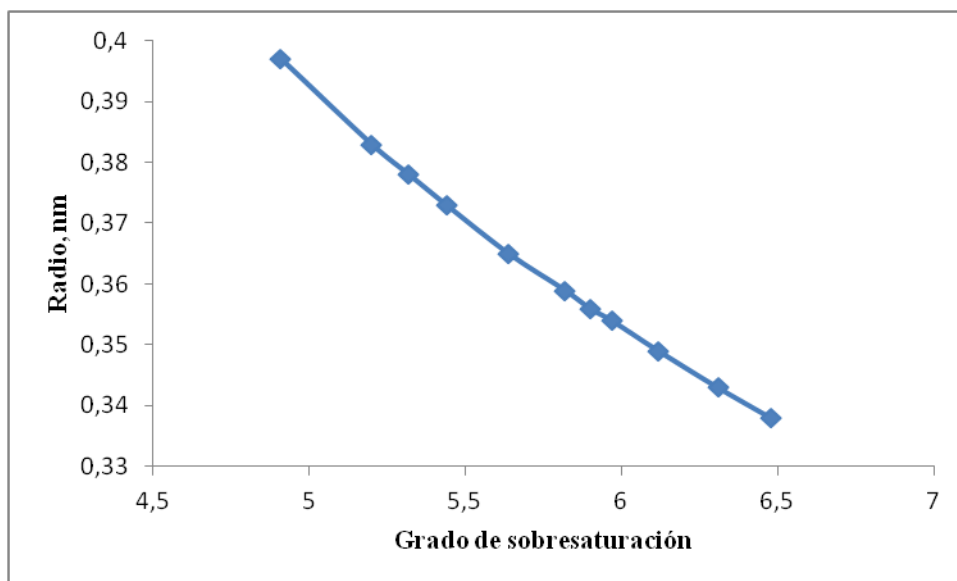


Figura 21.- Relación entre el grado de sobresaturación provocado por la concentración de fosfato y el radio del cristal de HAP formado.

La Figura 21 muestra que el cristal de HAP que puede formarse es menor cuanto mayor es el grado de sobresaturación urinario. Este resultado es similar al obtenido anteriormente y explicado en la Figura 13, lo que corrobora la tendencia de este proceso.

4.2.4. Sobresaturación de HAP en la orina en función de la concentración de calcio

El principal formador de HAP en la orina es el calcio. Por ello, en este apartado se va a estudiar la influencia en el proceso de precipitación de HAP tanto de un exceso como de un déficit de este importante compuesto.

Los valores entre los que se debe encontrar la concentración de calcio en una orina estándar sana están descritos en la Tabla 5.

4.2.4.1. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipocalciuria.

La hipocalciuria se define como una concentración de calcio inferior a la que determina el rango de una orina estándar. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hipocalciuria cuando la concentración de calcio en su orina es menor de 250 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hipocalciuria en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina.

El procedimiento que se ha llevado a cabo es el mismo que en el apartado anterior. Es decir, se han realizado diagramas de simulación con el Medusa suponiendo la concentración media normal determinada en la Tabla 9 y se ha disminuido la concentración de calcio por debajo de lo que se considera su límite normal. En todos los

casos se ha calculado la fuerza iónica y los coeficientes de actividad del calcio y del fosfato para posteriormente poder determinar el grado de sobresaturación de la HAP en cada caso.

En las Figuras 22, 23 y 24 se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de calcio de 250, 200 y 100 mg/24 horas, respectivamente.

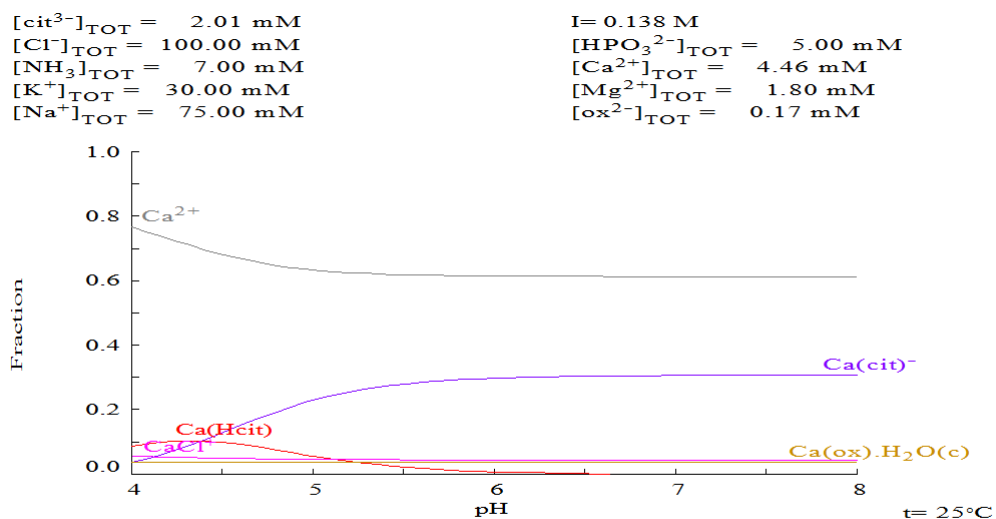


Figura 22.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 250 mg/24h. ($I = 0,138 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

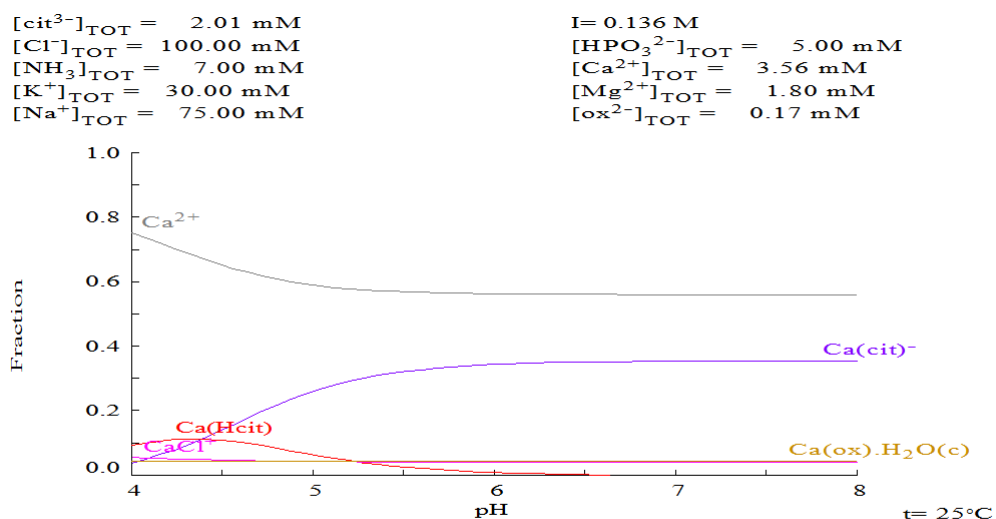


Figura 23.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 200 mg/24h. ($I = 0,136 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

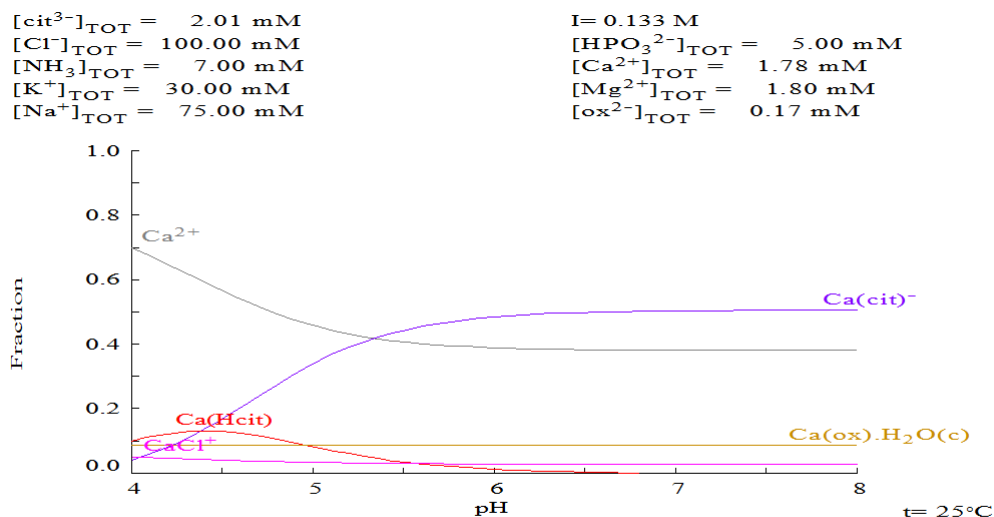


Figura 24.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 100 mg/24h. ($I = 0,133 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

Tal como se esperaba, en las Figuras 22, 23 y 24 se observa que a medida que la concentración de calcio disminuye, la fracción del calcio complejoado con el citrato a pH 6 es mayor.

En la Tabla 16 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 22, 23 y 24, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 16.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hipocalciuria en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de calcio (mg/24h)	Concentración de calcio (mmol/L)	Fracción de calcio complejoado (%)	$I \text{ (mol/L)}$	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	$K_{\text{ap}} \text{ (mol/L)}^9$	S	r (nm)
250	4,46	29,8	0,138	0,309	$2,788 \cdot 10^{-54}$	3,91 - 3,60	0,464 - 0,493
200	3,56	34,8	0,136	0,311	$6,500 \cdot 10^{-55}$	3,32 - 3,06	0,527 - 0,565
100	1,78	48,5	0,133	0,313	$6,640 \cdot 10^{-57}$	2,00 - 1,84	0,915 - 1,036

Los resultados mostrados en la Tabla 16 muestran que un déficit de calcio en la orina favorece una disminución en el grado de sobresaturación de la hidroxiapatita y por tanto un mayor tamaño del cristal.

4.2.4.2. Sobresaturación de HAP en la orina en pacientes con hipercalcemia.

Por otro lado, puede darse la situación contraria a la que se ha estudiado en el apartado anterior, es decir, que una persona presente una concentración de calcio superior a la determinada en el rango de la orina estándar. Es lo que se conoce como hipercalcemia. Según la Tabla 5, se considera que una persona sufre hipercalcemia cuando la concentración de calcio en su orina es mayor de 250 mg/24 horas.

En este apartado se estudia la influencia de la hipercalciuria en el grado de sobresaturación de la HAP en la orina siguiendo el procedimiento anterior.

En las Figuras 25, 26 y 27 se muestran los equilibrios de especiación respecto a la fracción del calcio. Se ha utilizado una concentración de calcio de 350, 450, y 600 mg/24 horas, respectivamente.

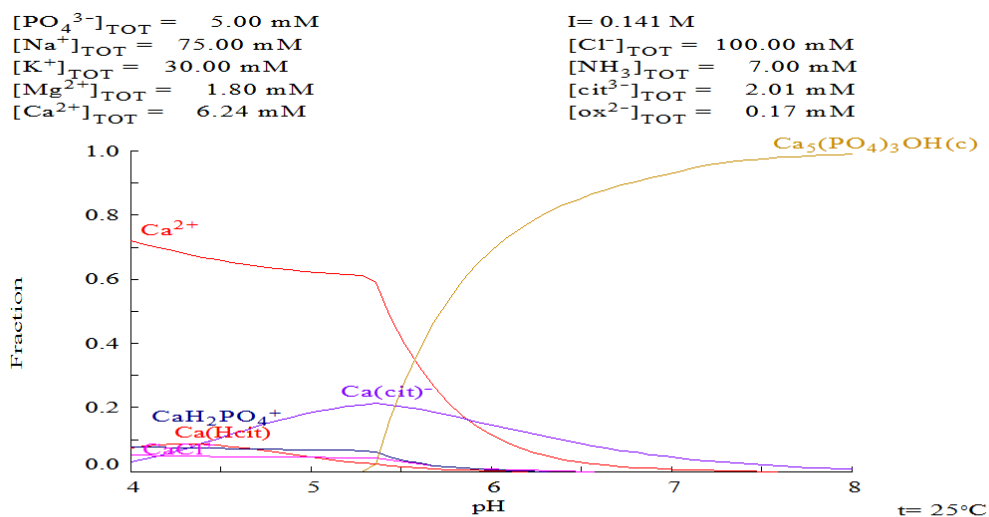


Figura 25.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 350 mg/24h. ($I = 0,141 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

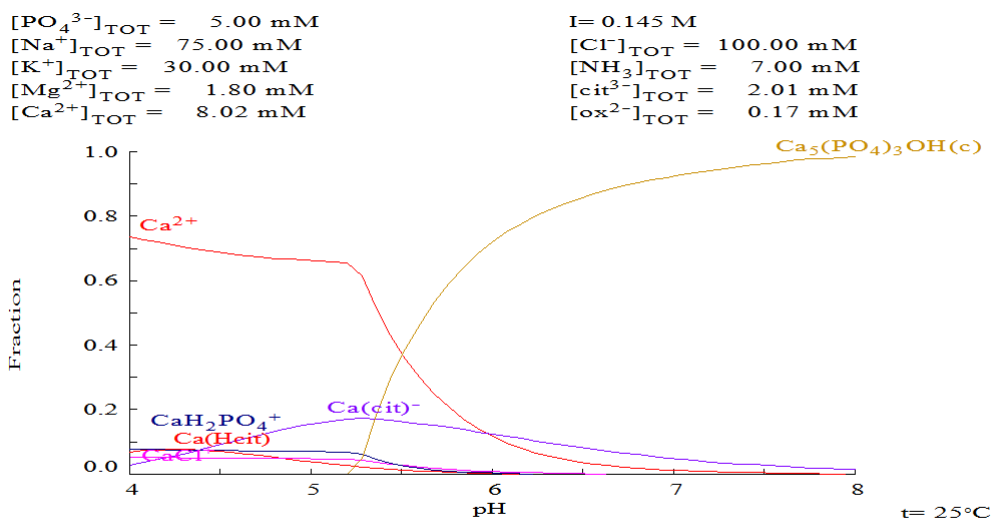


Figura 26.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 450 mg/24h. ($I = 0,145 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

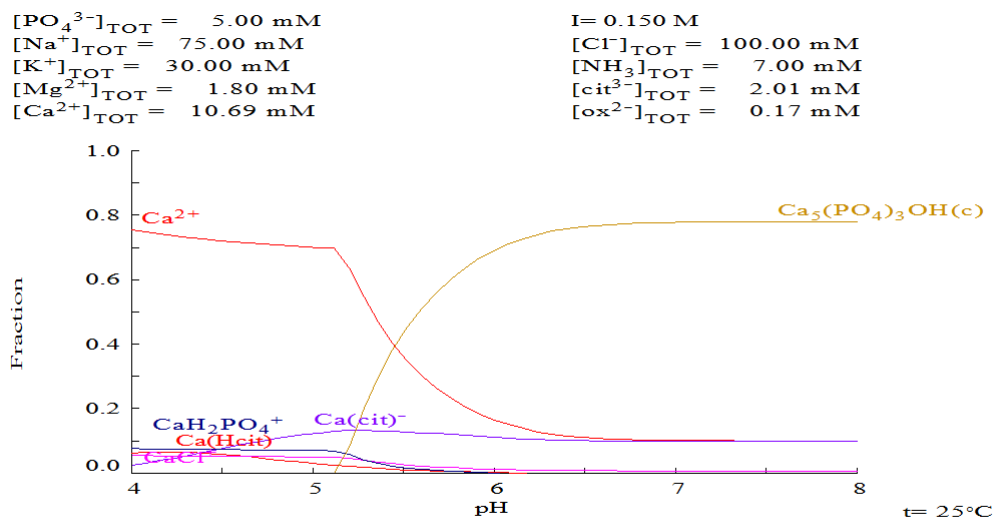


Figura 27.- Simulación de la formación de especies cálcicas con la composición urinaria mostrada en la Tabla 9 y concentración de calcio de 600 mg/24h. ($I = 0,149 \text{ mol/L}$, $T = 25^\circ\text{C}$)

Tal como se esperaba, en las Figuras 25, 26 y 27 se observa que a medida que la concentración de calcio aumenta, la fracción del calcio complejado con el citrato a pH 6 es menor.

En la Tabla 17 se resumen los datos obtenidos a partir de las Figuras 25, 26 y 27, además del grado de sobresaturación y del radio del cristal formado.

Tabla 17.- Resumen de los principales parámetros obtenidos en el estudio de la influencia de la hipercalciuria en la sobresaturación urinaria de la HAP.

Concentración de calcio (mg/24h)	Concentración de calcio (mmol/L)	Fracción de calcio complejado (%)	I (mol/L)	$\gamma_{\text{Ca}} = \gamma_{\text{HPO}_4}$	K_{ap} (mol/L) ⁹	S	r (nm)
350	6,24	14,2	0,141	0,307	$3,843 \cdot 10^{-53}$	5,23 - 4,82	0,382 - 0,402
450	8,02	12,7	0,145	0,304	$1,361 \cdot 10^{-52}$	6,02 - 5,55	0,352 - 0,369
600	10,69	11,4	0,150	0,300	$5,621 \cdot 10^{-52}$	7,04 - 6,49	0,324 - 0,338

Tal y como muestra la Tabla 17, a medida que la concentración de calcio aumenta, la fracción de calcio complejada con el citrato disminuye, lo que da lugar a una mayor sobresaturación de la orina y un menor tamaño de cristal.

En la Figura 28 se muestra la relación del radio del cristal de HAP formado en función del grado de sobresaturación.

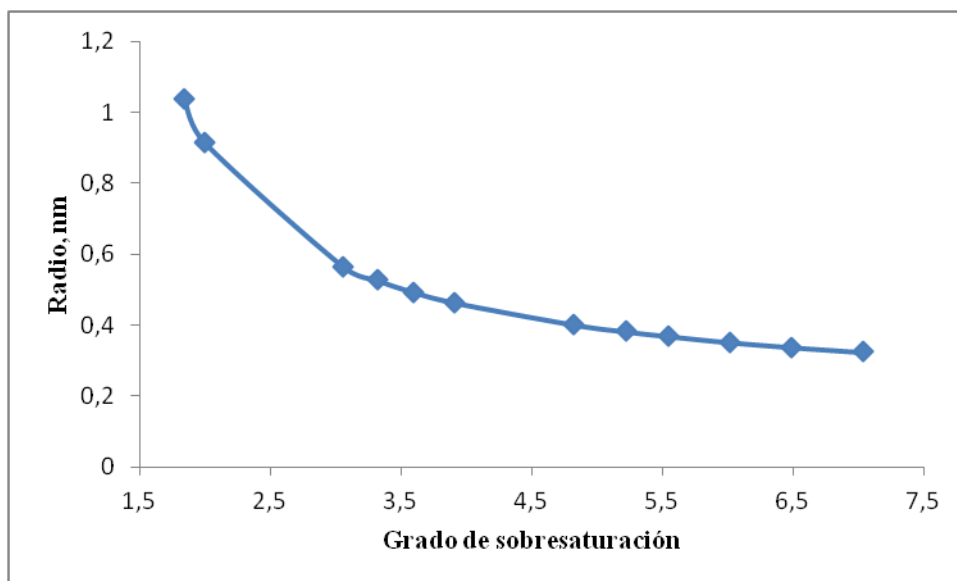


Figura 28.- Relación entre el grado de sobresaturación provocado por la concentración de calcio y el radio del cristal de HAP formado.

La Figura 28 muestra una vez más que el cristal de HAP que puede formarse es menor cuanto mayor es el grado de sobresaturación urinario.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha estudiado la formación, en distintas condiciones, de la hidroxiapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, un cálculo inorgánico que se produce en el 7% de los casos de litiasis renal.

Se ha observado que el ión citrato es un potente inhibidor de los cálculos de HAP, ya que cuando se encuentra presente en concentraciones considerables ($> 350 \text{ mg}/24\text{h}$) es capaz de complejar fuertemente al calcio. Por ello a medida que la concentración de citrato disminuye (hipocitraturia) el grado de sobresaturación de HAP alcanzado en la orina es mayor y por tanto la probabilidad de se produzcan cristales aumenta considerablemente.

Lo mismo ocurre con la concentración del calcio urinario. La hipercalciuria ($> 250 \text{ mg}/24\text{h}$) es una importante causa de formación de cálculos de HAP, ya que aumenta de forma considerable el grado de sobresaturación.

En el caso de la hipo e hiperfosfaturia, el calcio libre dispuesto a formar cálculos no varía, ya que solamente el citrato es capaz de complejarlo. Una mayor concentración de fosfato, sí que provoca un mayor grado de sobresaturación, lo que implica una disolución más inestable y por tanto más favorable a la formación de cristales en su seno.

Por otro lado, se ha observado que un aumento en el grado de sobresaturación hace más inestable la disolución urinaria. Esto favorece la cristalización masiva de cristales de pequeño tamaño. Sin embargo, una disolución más estable (con un menor grado de sobresaturación), favorece el crecimiento de los cristales formados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, M. D., Andrew C. Novick, Alan W. Partin, M.D. Campbell-Walsh Urología. Pág. 1367-1371. 9ª edición. Editorial médica panamericana, S. A., 2008
- Alexander Apelblat. Acid citric. Pág. 19. Editorial Springer, 2014
- Allan S. Myerson. Handbook of Industrial Crystallization. Pág. 142. Editorial BH, 2002.
- Enrique Pieras Ayala. Litiasis de oxalato cálcico monohidratado papilar y de cavidad: Estudio comparativo de factores etiológicos. Tesis doctoral, 2004.
- Eric J. Amis, John Rumble. National Institute of Standards & Technology. Calcium Hydroxyapatite, Pág. 2, 2003.
- Félix Grases Freixedas, Antonio Conte Visus, Antonia Costa-Bauzá y Margarita Ramis Barceló. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Arch. Exp. De Urol. 54, 9 (861-871), 2001.
- Gordon M. Barrow. Química física. Volumen 1. Pág. 201-210. Editorial Reverté, 2002 (Cuarta edición)
- Harry Connor. Kidney Stones Guide with treatment and prevention tips. Pág. 4-5, 10-12, 2014.
- James Newton Butler. Ionic Equilibrium: Solubility and pH Calculations. Pág. 49, 1998.
- Luis Silva García y colaboradores. ATS/DUE (Practicantes). Servicio de Salud de Castilla Y León. Temario Volumen 5. Sociedad Española de Enfermería de Urgencias y Emergencias. Pág. 266-268, 2005.
- M. Daudon. Litogénesis. EMC - Urología Pág. 1-2, 2014.
- Miguel C. Riella, Cristina Martins. Nutrición y riñón. Pág. 226. Editorial médica panamericana, 2007
- Nicole L. Miller, Andrew P. Evan, y James E. Lingeman. Patogenia de los cálculos renales. Pág. 1-2, 295-313, 2007.
- Otakar Söhnel, Félix Grases. Supersaturation of body fluids, plasma and urine, with respect to biological hydroxyapatite. Pág. 429-430, 2010.
- Peter Atkins, Julio de Paula. Química Física. Pág. 994-1000. Editorial médica panamericana, 2006.
- Peter William Atkins, Loretta Jones. Principios de química: los caminos del descubrimiento. Pág. 352-354. Tercera edición. Editorial médica panamericana, 2006.

- Thomas Engel, Philip Reid. Química Física. Pág. 1002. Editorial Pearson Educación, 2006