



Revisión

Hiperoxaluria secundaria: causas y consecuencias de la enfermedad renal crónica

Q1 Loreto Mariscal de Gante^a, Laura Salanova^a, Mariel Valdivia Mazeyra^b,
Rosario Serrano Pardo^b y Borja Quiroga^{a,*}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de marzo de 2024

Aceptado el 8 de junio de 2024

Q2 Palabras clave:

Cirugía bariátrica
Enfermedad renal crónica
Hiperoxaluria
Obesidad

R E S U M E N

La hiperoxaluria secundaria es un trastorno metabólico caracterizado por un aumento en la excreción urinaria de oxalato. La etiología puede deberse a un aumento de la ingesta de oxalato o sus precursores, una disminución en la eliminación a nivel digestivo o un aumento en la excreción renal. Recientemente, se ha descubierto el papel del transportador SLC26A6 en la etiopatogenia de esta enfermedad, presente tanto a nivel intestinal como renal, su mecanismo de acción se ve alterado en situaciones de inflamación sistémica y síndrome metabólico, lo que podría explicar el aumento creciente de los casos de hiperoxaluria secundaria en las últimas décadas. El tratamiento incluye medidas higiénico dietéticas, así como fármacos orientados a disminuir su absorción a nivel intestinal aumentando la excreción fecal. Diferentes fármacos inmunomoduladores, modificadores del microbioma y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) podrían constituir nuevas dianas terapéuticas. En el momento actual no disponemos de tratamientos específicos para la hiperoxaluria secundaria, por lo que el diagnóstico precoz y las medidas orientadas a prevenir el avance de la insuficiencia renal son actualmente las principales herramientas terapéuticas.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

Secondary hyperoxaluria: cause and consequence of chronic kidney disease

A B S T R A C T

Secondary hyperoxaluria is a metabolic disorder characterized by an increase in urinary oxalate excretion. The etiology may be due to an increase in the intake of oxalate or its precursors, a decrease in elimination at the digestive level, or an increase in renal excretion. Recently, the role of the SLC26A6 transporter in the etiopathogenesis of this disease has been discovered. It is present at both the intestinal and renal levels. Its mechanism of

Keywords:

Bariatric surgery
Chronic Kidney Disease
Hyperoxaluria
Obesity

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borjaqg@gmail.com (B. Quiroga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.06.003>

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

action is altered in situations of systemic inflammation and metabolic syndrome, which could explain the growing increase in cases of secondary hyperoxaluria in recent decades. Treatment includes hygienic dietary measures, as well as drugs aimed at reducing its absorption at the intestinal level by increasing fecal excretion. Different immunomodulatory drugs, microbiome modifiers and SGLT2 inhibitors could constitute new therapeutic targets. At present, we do not have specific treatments for secondary hyperoxaluria, so early diagnosis and measures aimed at preventing the progression of kidney failure are currently the main therapeutic tools.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un varón de 69 años que ingresa por un fracaso renal agudo AKIN 3 en el contexto de un cuadro diarreico.

El paciente presenta antecedentes personales de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 de más de 20 años de evolución con afectación micro-macro vascular, con buen control metabólico en tratamiento con insulina; enfermedad renal diabética estadio 3bA1 (creatinina basal de 1,5 mg/dL y filtrado glomerular estimado de 35 mL/min/1,73m²) y obesidad tratada mediante cirugía bariátrica en 2013. Además, en las semanas previas al ingreso es diagnosticado de un mieloma múltiple de inmunoglobulina G (IgG) kappa, en tratamiento con daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona.

En el momento del ingreso, el paciente había recibido su segundo ciclo de quimioterapia, consiguiendo una remisión hematológica parcial. Tras la administración de dicho ciclo, presenta un cuadro diarreico profuso, objetivándose una lesión renal aguda con creatinina pico de 6 mg/dL y urea de 200 mg/dL, inicialmente atribuida a etiología funcional. Puesto que el melfalán podría ser responsable tanto del cuadro diarreico como de causar daño renal directo, se decide suspender este fármaco. Tras la resolución del cuadro, el paciente es dado de alta con una creatinina de 1,9 mg/dL.

Seis meses después, presenta un nuevo episodio de lesión renal aguda de etiología desconocida (creatinina pico de 5,1 mg/dL), sin mejoría a pesar del ajuste de volemia y llegando a precisar terapia sustitutiva renal. Descartada la progresión o afectación renal de la patología hematológica, se decide realizar una biopsia renal que muestra aumento de la matriz mesangial glomerular, que sugiere nefropatía diabética incipiente, así como la presencia de estructuras cristalinas transparentes localizadas en la luz de los túbulos proximales, birrefringentes, que no mostraban depósitos en el estudio de inmunofluorescencia, compatibles con afectación por cristales de oxalato (fig. 1).

Dada la irreversibilidad de las lesiones, el paciente se encuentra actualmente en programa de hemodiálisis crónica.

Introducción

La hiperoxaluria es un trastorno metabólico con incidencia creciente en el que se produce un aumento de la excreción de oxalato urinario. El exceso de este puede ser debido a

defectos enzimáticos hereditarios que conducen a una sobreproducción hepática de oxalato (hiperoxaluria primarias) o a un aumento de la absorción intestinal de oxalato (hiperoxaluria secundaria). El oxalato se elimina sin metabolizar por vía renal, por lo que, en la hiperoxaluria, el riñón es el primer órgano afectado dando lugar a la aparición de nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal. Puede además depositarse en todos los órganos y tejidos a excepción del hígado, lo que recibe el nombre de oxalosis¹⁻⁷.

El objetivo de la presente revisión es analizar, en profundidad y guiados por un caso clínico, la situación actual de la hiperoxaluria secundaria como forma más habitual de hiperoxaluria.

Fisiopatología

El oxalato o ácido dicarboxílico (C₂O₄H₂) (peso molecular 90 Da) es un anión sin función aparente en el organismo humano que, en el mundo vegetal, realiza la función de soporte al formar parte del exoesqueleto⁸. Su principal fuente es endógena, derivado del metabolismo del ácido ascórbico y el ácido glioxílico o glioxilato, aunque una pequeña parte procede directamente de la dieta⁹.

El glioxilato es una molécula generada en el metabolismo intermedio de la glicina, hidroxiprolina y glicolato, cuya detoxificación se realiza principalmente por la alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) en el peroxisoma del hepatocito humano, convirtiendo el glioxilato en glicina. En esta reacción, la vitamina B6 actúa como cofactor. En sujetos sanos, solo parte del glioxilato es transformado en oxalato por la lactato deshidrogenasa (LDHA), siendo el resto metabolizado por la glioxilato reductasa-hidroxipiruvato reductasa (GRHPR) en glicolato^{1,8,10,11} (fig. 2).

El ácido ascórbico o vitamina C es un precursor del oxalato que se metaboliza parcialmente en el hígado a ácido dehidroascórbico en un proceso reversible. Cuando se ingiere en cantidades excesivas, sin embargo, el ácido ascórbico se excreta ampliamente y de forma inalterada en la orina. Otra posible fuente exógena es el etilenglicol, presente principalmente en los anticongelantes de los motores, que es metabolizado a ácido glicólico, pudiendo desarrollar crisis hiperoxalúricas graves¹.

Si bien es conocido que la principal fuente de oxalato del organismo proviene del metabolismo endógeno, existe un porcentaje procedente de la dieta; este es absorbido a lo largo de prácticamente todo el tubo digestivo¹². El oxalato es una base

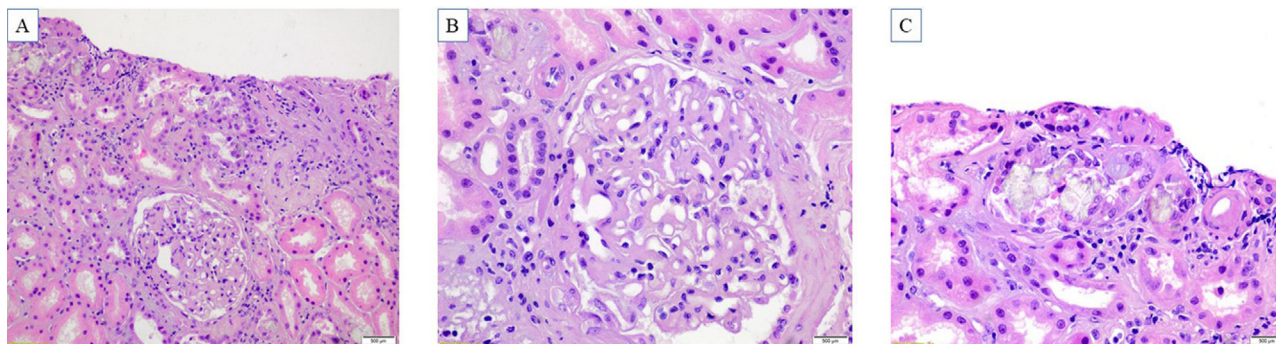


Figura 1 – Hallazgos histopatológicos. A) La evaluación histológica se realiza en un cilindro renal con un promedio de seis glomerulos, de los cuales dos presentan esclerosis global y dos tienen fibrosis pericapsular. El intersticio presentó moderada fibrosis (40%) acompañado de atrofia tubular (20%). B) Glomérulo con incremento difuso de la matriz mesangial y engrosamiento de pared capilar, sin hiper celularidad mesangial. Arteriolesclerosis hialina. C) Cristales de contornos irregulares y translúcidos, ubicados en la luz tubular y dentro del citoplasma de las células epiteliales tubulares. El epitelio tubular mostró signos de daño tubular agudo con cambios regenerativos. En el intersticio se identificó infiltrado inflamatorio crónico. Los cristales eran marcadamente birrefringentes con la luz polarizada.

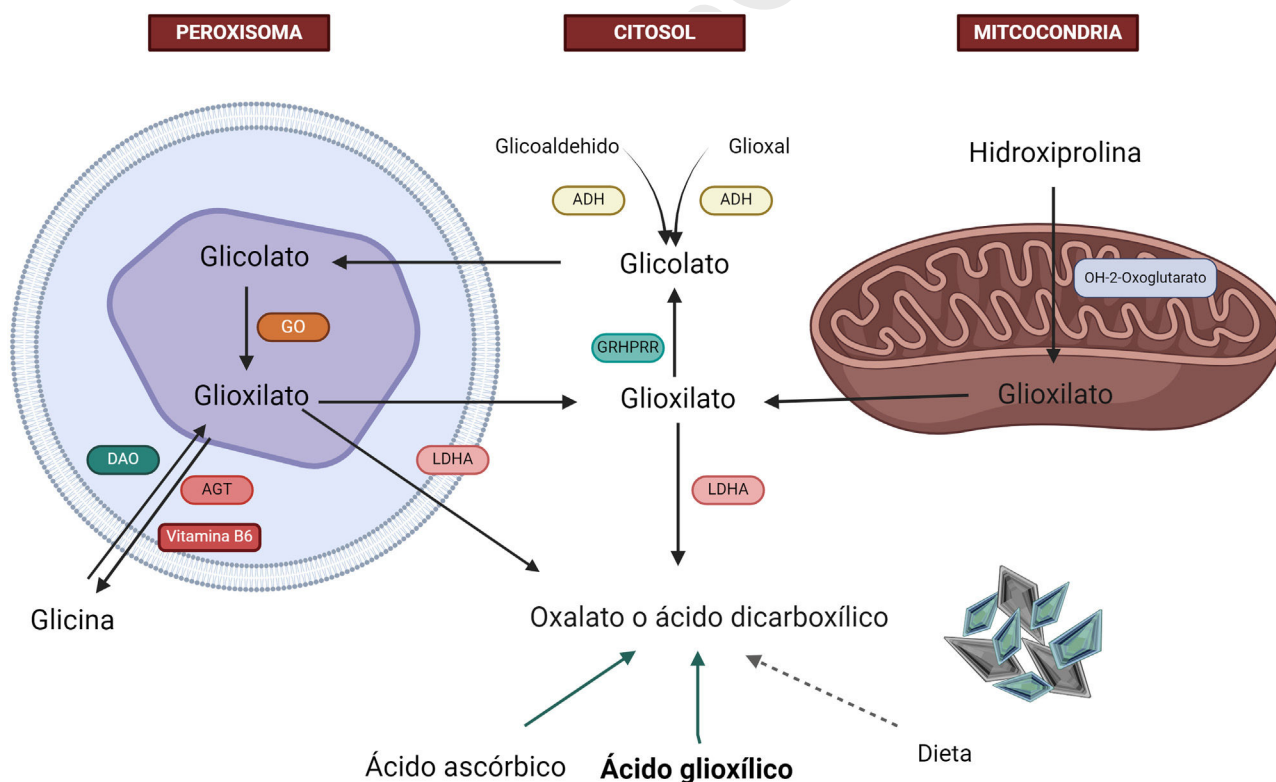


Figura 2 – Metabolismo hepático del oxalato. La glicina es metabolizada por la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) en glioxilato en el hepatocito humano. En sujetos sanos, la mayor parte del glioxilato es metabolizada en el citosol en glicolato a través de la enzima glioxilato reductasa-hidroxi piruvato reductasa (GRHPR); solo una pequeña parte es metabolizada por la lactato deshidrogenasa (LDHA) en oxalato.

Q17 ADH: alcohol deshidrogenasa; AGT: alanina-glioxilato aminotransferasa; DAO: GO: glicolato oxidasa; GRHPR: glioxilato reductasa-hidroxi piruvato reductasa; LDHA: lactato deshidrogenasa.

Q18 Creado por Biorender.com.

119 conjugada ionizada, por lo que a nivel intestinal tiende a la for-
120 mación de complejos con cationes divalentes como magnesio
121 y calcio¹³. Sin embargo, el oxalato libre es absorbido desde la
122 luz, principalmente a través de difusión pasiva paracelular,
123 y se secreta a través del transportador de aniones intestinal

SLC26A6 según gradiente de concentración, siendo un recep-
124 tor saturable. Por tanto, en condiciones de un bajo aporte de
125 calcio en la dieta, el ácido oxálico sería soluble en la parte
126 líquida del quimo intestinal y, en situaciones de alteración o
127 saturación del canal SLC26A6, se absorbería de manera masiva
128

124
125
126
127
128

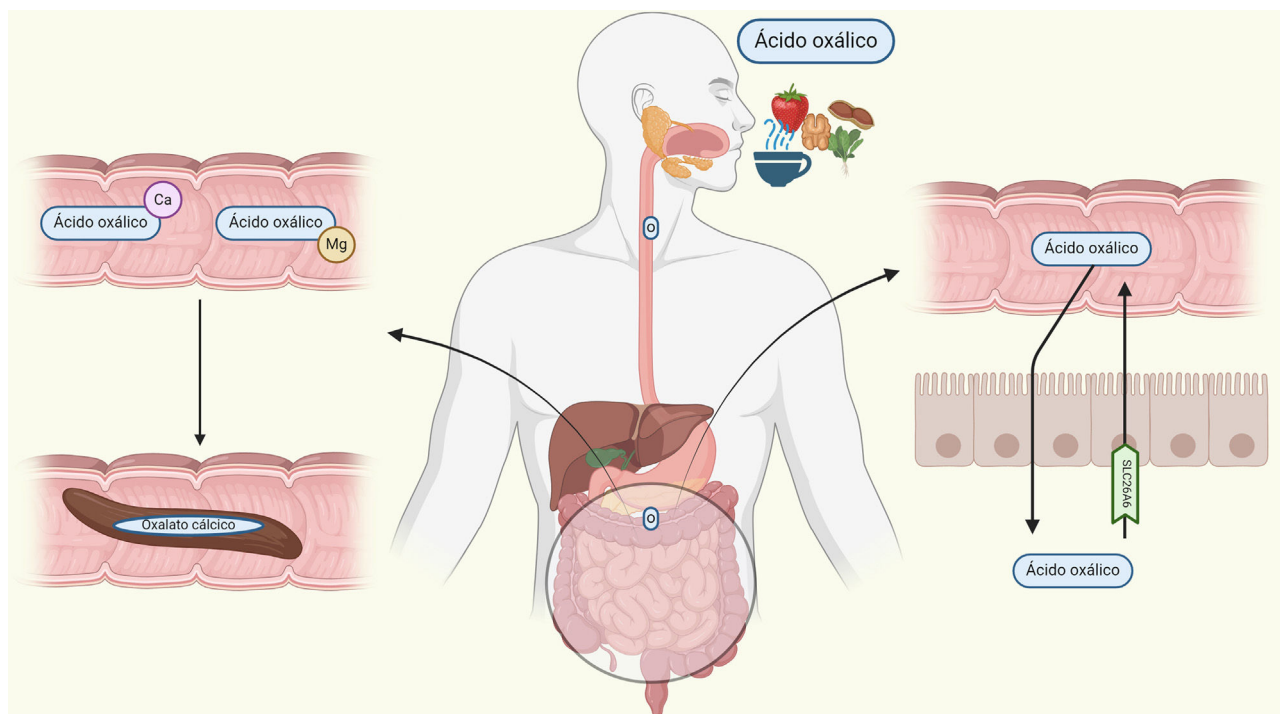


Figura 3 – Absorción intestinal de oxalato. El oxalato se conjuga con el calcio y el magnesio para ser eliminado por vía fecal. En condiciones de aumento del aporte de oxalato o baja concentración de estos cationes, el oxalato libre es absorbido por vía paracelular y nuevamente secretado a través del transportador SLC26A6. Este transportador es saturable.

Q19 Ca: calcio; Mg: magnesio; O: ácido oxálico; SLC26A6: .

Creado por Biorender.com.

129 al torrente sanguíneo con una consecuente menor pérdida por
130 tubo digestivo¹⁴⁻¹⁶ (fig. 3).

131 Tras su paso por el torrente hepático se produce la filtra-
132 ción glomerular, que depende asimismo de su concentración
133 plasmática^{15,17}. El transporte tubular proximal S1 y S2 está
134 mediado por el canal SLC26 (SLC26A1), proteína que se encuen-
135 tra en la membrana basolateral de la célula, que capta el
136 oxalato intercambiándolo por sulfato^{18,19}. En el lado api-
137 cal de la célula se encuentra el intercambiador SLC26A6 de
138 cloruro-oxalato, que reabsorbe cloruro y secreta oxalato (fig. 4).
139 Los niveles plasmáticos elevados del oxalato requerirán una
140 mayor excreción renal, lo que conlleva un aumento en el riesgo
141 de precipitación con el calcio en forma de cristales de oxalato
142 cálcico y, consecuentemente, de litiasis renal¹.

143 El oxalato forma un complejo soluble con el sodio y el pota-
144 sio, pero en presencia de calcio forma cristales insolubles de
145 oxalato de calcio, con mayor predisposición con pH urinarios
146 relativamente bajos (< 7,2). El magnesio y el citrato, dada su
147 capacidad de unirse al calcio urinario, constituyen los princi-
148 pales inhibidores de la cristalización²⁰.

149 Independientemente de su papel como transportador de
150 oxalato, SLC26A6 podría ser un modificador importante del
151 riesgo de formación de cálculos debido a su capacidad para
152 interactuar e inhibir la actividad del transportador de citrato
153 NADC1 (también conocido como SLC13A2). Paradójicamente,
154 se ha observado que la ausencia de SLC26A6 en ratones *knoc-
155*out provoca un mayor riesgo de nefrolitiasis cálcica, dado que

156 conduce a una mayor actividad de NADC1 y, por tanto, mayor
157 reabsorción de citrato filtrado y reducción de la excreción de
158 citrato urinario²¹.

Etiología

159 La hiperoxaluria secundaria es una causa mucho más fre-
160 cuente de aumento de oxalato que la primaria, y se produce
161 por un aumento de aporte exógeno de oxalato o por un déficit
162 en su metabolismo o eliminación. Atendiendo a las bases
163 fisiopatológicas, la hiperoxaluria obedece a tres etiologías
164 predominantes²². En primer lugar, el aumento de ingesta de
165 alimentos ricos en oxalato (espinacas, col, remolacha, nueces
166 o té), de vitamina C (> 1.000 mg/día) o dietas bajas en calcio²³.
167 En segundo lugar, las alteraciones en la eliminación a nivel
168 digestivo (insuficiencia pancreática o pancreatitis crónica, la
169 enfermedad celiaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o
170 la cirugía bariátrica)^{24,25}. Dentro de este subgrupo, la micro-
171 biota intestinal podría tener un papel en la degradación de
172 oxalato o incluso en la regulación del pH intestinal que regula
173 la permeabilidad intestinal^{26,27}. Asimismo, ciertos alimentos,
174 como el octreótido o el orlistat podrían interferir en la absor-
175 ción de oxalato a nivel intestinal²⁸. En tercer lugar, el exceso
176 de excreción urinaria, siendo la enfermedad renal crónica la
177 causa principal, que agrava esta situación por su característico
ambiente proinflamatorio²⁹.

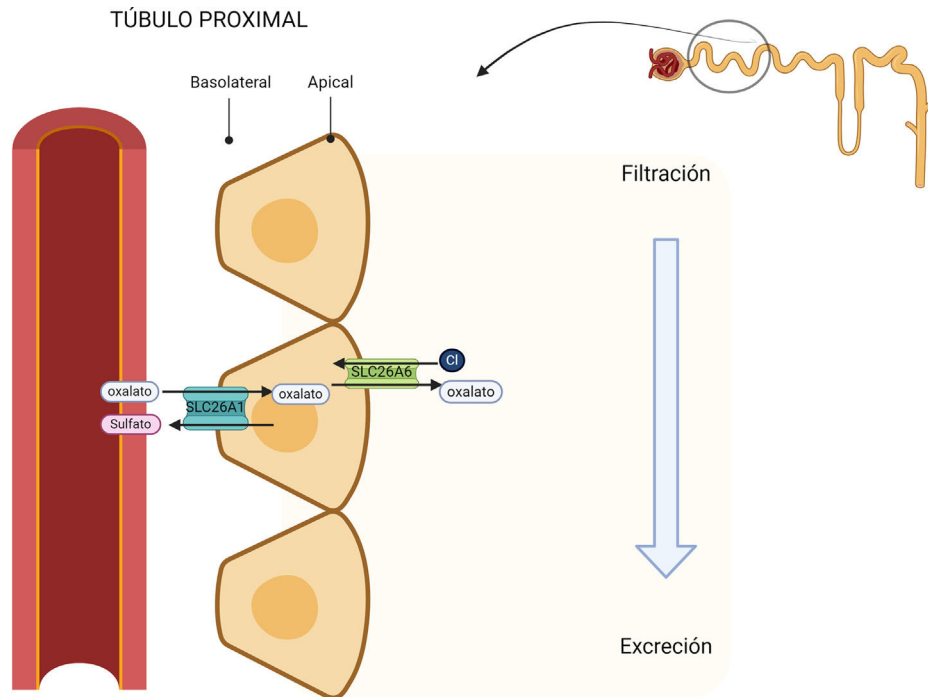


Figura 4 – Reabsorción en el túbulo proximal. En la membrana basolateral el transportador SLC26A1 capta el oxalato intercambiándolo por sulfato. Este es excretado a la luz tubular a través del intercambiador SLC26A6 de cloruro-oxalato situado en la cara apical celular.

Q20 SLC26A.; Cl: cloro.

Creado por Biorender.com.

Presentación clínica y diagnóstico

El primer paso en la aproximación diagnóstica a esta entidad es la determinación urinaria de oxalato, considerándose patológica una oxaluria superior a 45 mg/día (> 0,5 mmol/1,73 m²/día), en, al menos, dos muestras de orina de 24 horas³⁰. La hiperoxaluria entérica suele presentarse de forma particularmente grave, habitualmente con niveles de 2-3 superiores al máximo de excreción de oxalato diario, con un calcio urinario inferior a 100 mg/día e incluso hipocitruuria³¹.

Podemos encontrar dos tipos de cristales de oxalato cálcico en orina: monohidratado y dihidratado, descritos como en forma de mancuerna y pirámide, respectivamente, siendo los primeros típicos de las hiperoxalurias primarias³², y ambos en las formas secundarias.

A nivel clínico, el principal órgano afectado es el riñón, siendo las manifestaciones más habituales la nefrolitiasis por oxalato cálcico y la nefrocalcinosis²⁰. Ambas entidades conducen a inflamación del parénquima y daño intersticial crónico, lo que puede derivar en insuficiencia renal progresiva y en enfermedad renal terminal hasta en el 50% de los casos y que se correlaciona con los niveles de oxalato en orina^{9,33}.

El aumento de oxalato en sangre genera cristalización de los tejidos conduciendo a la oxalosis, forma sistémica de la hiperoxaluria^{9,33}. Los depósitos de oxalato pueden aparecer en los diferentes órganos a excepción del hígado. Uno de los primeros signos evidentes de oxalosis sistémica son los depósitos retinianos³⁴. La afectación ósea es la más incapacitante,

ya que la osteopatía por oxalatos produce dolor, fracturas espontáneas, y generalmente se asocia con tendinopatía y condrocalcinosis. La desmineralización difusa y el depósito de tofos intraóseos y granulomas reemplazan la médula ósea, pudiendo desencadenar una anemia resistente a agentes estimuladores de la eritropoyetina. A nivel cardíaco los cristales de oxalato generan miocardiopatía con alteraciones en la conducción cardíaca; a nivel del sistema nervioso periférico provocan neuropatía y a nivel vascular lesionan la capa media de las arterias ocasionando lesiones isquémicas como úlceras o incluso gangrenas (fig. 5)³¹.

Histología

Los cristales de oxalato de calcio son translúcidos o ligeramente basófilos con la tinción de hematoxilina-eosina y tienen forma irregular. Se ubican principalmente en la luz tubular y/o dentro de las células epiteliales tubulares proximales o distales de la corteza renal, y con menos frecuencia a nivel intersticial. Tienen gran birrefringencia con la luz polarizada y con otras tinciones complementarias conservan la translucidez^{35,36}.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con los cristales 2,8-dihidroxiadenina, producidos por el déficit congénito de adenina fosforribosiltransferasa, en los que se observa depósito de cristales de coloración marrónácea-verdosa con birrefringencia positiva; y los cristales de ácido úrico, en los que con la tinción de hematoxilina-eosina solo se identifican

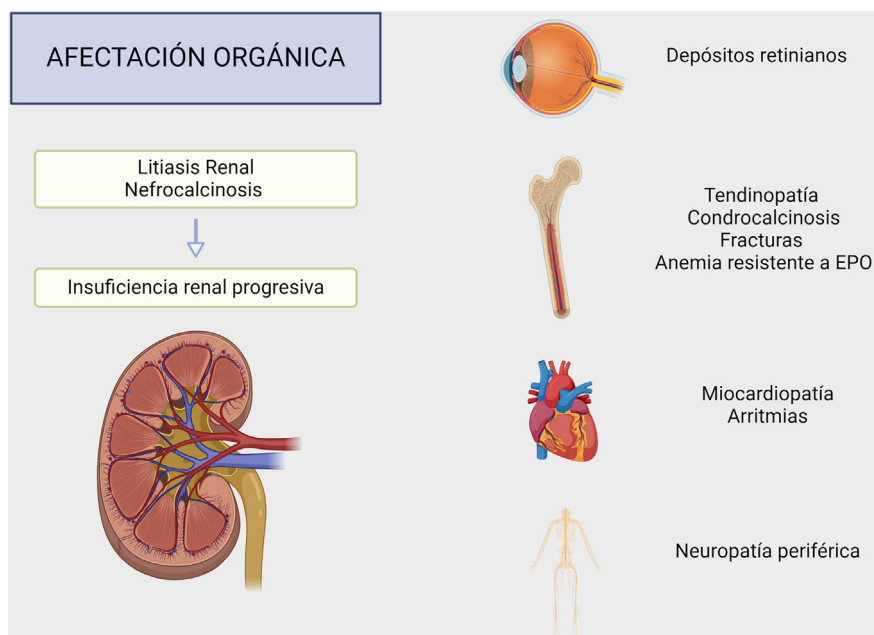


Figura 5 – Presentación clínica y afectación sistémica de la hiperoxaluria.

Q21 Creado por Biorender.com. EPO:

los espacios vacíos donde estuvieron los cristales previamente, encontrándose generalmente a nivel medular^{34,35}.

En la histopatología renal de la hiperoxaluria se puede apreciar además fibrosis, daño tubular inflamatorio e, incluso, glomérulos atubulares.

Prevención y tratamiento

El enfoque terapéutico de la hiperoxaluria secundaria se clasifica en tres grupos: disminuir el aporte de oxalato y sus precursores, aumentar la eliminación renal evitando la precipitación de cristales de oxalato a nivel tubular, y medidas dirigidas a disminuir la absorción de oxalato y aumentar su eliminación intestinal (fig. 6).

En cuanto a las recomendaciones dietéticas, los frutos secos, ciruelas, chocolate, té, coca cola, remolacha y las fresas son algunos de los alimentos que poseen un alto contenido en oxalato, por lo que una reducción en su consumo podría ser beneficioso para disminuir la absorción intestinal. Sin embargo, algunos estudios apuntan a la limitación en la eficacia de esta medida, ya que la mayor fuente de oxalato proviene de la fuente endógena. La vitamina C es un potencial precursor del oxalato, por lo que igualmente se recomienda evitar la ingesta excesiva, especialmente en pacientes en diálisis. Una dieta baja en calcio aumentaría la absorción de oxalato, por lo que se desaconseja^{1,12,38}.

El aumento del aporte de líquidos y el empleo de inhibidores urinarios de la cristalización ayudan a disminuir la saturación urinaria de oxalato^{38,39}. La hiperoxaluria de origen entérico se asocia con frecuencia a episodios de diarrea, por lo que asegurar una adecuada volemia cobra especial importancia²⁰.

Un pH urinario inferior a 7,2 favorece la agregación y cristalización de calcio y oxalato, por lo que se aconseja estabilizarlo

entre 6,2-6,8. El citrato potásico aumenta la pérdida de bicarbonato y, por tanto, la alcalinización de la orina, siendo además uno de los principales inhibidores en la formación de oxalato cálcico, por lo que se recomienda su prescripción hasta alcanzar unos niveles de citraturia entre 250 y 300 mg/L o 500-600 mg/día⁴⁰. En pacientes con insuficiencia renal, el citrato potásico puede ser sustituido por citrato sódico.

Los suplementos de citrato de calcio son útiles dada su doble función⁴¹: el aporte de calcio proporciona un aumento de sustrato para la unión de oxalato a nivel intestinal, y consigue una corrección de la hipocitraturia⁴². Los quelantes de fósforo de base cálcica están desaconsejados en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3a-5 debido al mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁴³. Se han investigado otros quelantes de fosfato no cálcicos, como el hidrocloreto de sevelámero, consiguiendo una reducción no significativa del oxalato urinario en un estudio abierto⁴⁴, o el carbonato de lantano, ensayo que actualmente se encuentra en fase III con resultados alentadores⁴⁵.

Los suplementos de magnesio consiguen reducir la absorción de oxalato dada su capacidad de unirse a este a nivel intestinal. Su principal efecto secundario es la diarrea, por lo que su uso se ve muy limitado en pacientes con hiperoxaluria entérica⁴⁷. El hierro se puede utilizar como agente aglutinante de oxalato alternativo o complementario, aunque con una efectividad inferior a la del calcio. El aluminio también consigue un efecto quelante de oxalato, pero el riesgo de toxicidad limita su uso. Debe prestarse especial atención al empleo de análogos de la vitamina D, ya que aumentan la absorción intestinal de calcio, disminuyendo el tiempo que está disponible para unirse al oxalato a nivel intestinal¹.

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico intestinal que se une a los ácidos biliares de colesterol y evita su absorción⁴⁷, aumentando la disponibilidad de calcio combi-

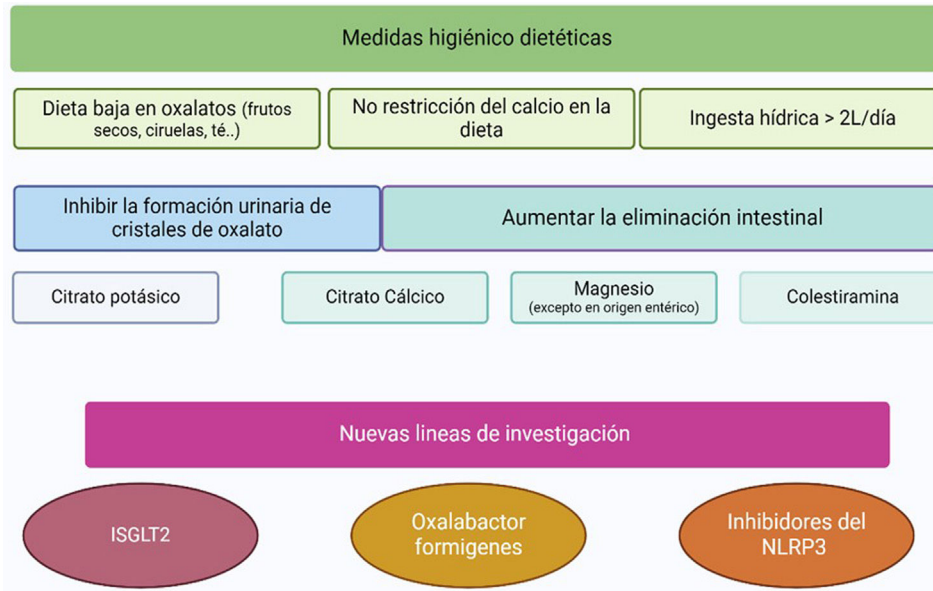


Figura 6 – Resumen del tratamiento de la hiperoxaluria secundaria.

Q22 iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2; NLRP3: NLR family pyrin domain-containing 3.

Creado por Biorender.com.

nable con oxalato. Además, se une al oxalato intestinal y ayuda a reducir la diarrea⁴⁸, lo que la convierte en un fármaco particularmente útil en la hiperoxaluria entérica⁴¹. Como efectos secundarios puede ocasionar acidosis hiperclorémica, ya que libera cloruro, e interfiere en la absorción de otros medicamentos, principalmente vitaminas y diuréticos tiazídicos.

En esta línea, un estudio de química cuántica de 2021 sugirió que los cationes trivalentes, como el hierro, el aluminio o el lantano, así como el elemento neodimio, podrían ser candidatos interesantes para la unión a oxalato⁴⁹.

El efecto del microbioma sobre la homeostasis del oxalato se ha evaluado ampliamente en modelos animales y en algunos estudios en humanos. Recientemente, se han desarrollado varias formulaciones terapéuticas que profundizan en la capacidad de determinadas bacterias para degradar el oxalato. La más relevante es el *Oxalobacter formigenes*, que demostró una reducción del oxalato urinario en modelos de hiperoxaluria en roedores⁴⁵, induciendo un aumento en la secreción de oxalato a nivel intestinal por un mecanismo, por el momento, desconocido⁴⁵.

Varios investigadores han propuesto la suplementación directa con oxalato descarboxilasa, enzima utilizada por *O. formigenes* para degradar el oxalato. Un ensayo cruzado, controlado, aleatorio y doble ciego en individuos sanos mostró una reducción del 24% del oxalato urinario en comparación con el placebo⁵⁰.

Se han investigado las transferencias microbianas completas como posibles enfoques para modular el metabolismo del oxalato. En ratas, un trasplante fecal de un mamífero herbívoro (microbioma adaptado para degradar grandes cantidades de oxalato) condujo a niveles más bajos de oxalato en orina y heces prolongado durante al menos nueve meses en comparación con la ingestión de aislados que degradan el

oxalato^{51,52}. De manera similar, un trasplante fecal de ratas convencionales, que tienen un microbioma intestinal similar al de los humanos, a ratones libres de gérmenes redujo el oxalato urinario⁵³. Esta transferencia provocó una reducción en la expresión de SLC26A6 en el riñón y el colon y una mayor expresión en el ciego. Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado el efecto de la transferencia comunitaria de microbiomas en humanos.

Otras especies como el *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* también han demostrado una reducción del oxalato urinario en animales. Las cepas bacterianas que actualmente se están investigando en ensayos en etapa inicial incluyen Nov-001, UBLG-36 y SYN8802. Nov-001 es un producto combinado microbiano diseñado terapéuticamente que incluye NB1000S, una bacteria que degrada el oxalato, y NB2000P, una molécula de control prebiótica utilizada para controlar la abundancia de NB1000S. Actualmente, un ensayo de fase II está reclutando pacientes con hiperoxaluria entérica después de un alentador estudio de fase I⁵⁶. UBLG-36, una cepa de *Lactobacillus paragasseri*, es muy eficaz para degradar el oxalato *in vitro*. Finalmente, SYN8802, una cepa sintética de *Escherichia coli* Nissle que degrada el oxalato, administrado por vía oral, muestra una reducción significativa del oxalato *in vitro* e *in vivo*; el modelo *in silico* predice una reducción del 71% del oxalato urinario en los pacientes con hiperoxaluria entérica. El estudio en ratones y primates han demostrado la capacidad de esta molécula de consumir el exceso de oxalato intestinal, consiguiendo una reducción significativa en los niveles de oxalato urinario en estos modelos animales⁵⁴.

Se ha postulado la producción de citocinas y varias moléculas inflamatorias como agentes etiopatogénicos de la hiperoxaluria secundaria, por lo que la *modulación inmunitaria* se ha erigido como una de las líneas posibles de investigación.

3596 La inhibición de la activación del inflammasoma *NLR family pyrin domain-containing 3* (NLRP3) podría reducir la escisión de las citocinas proinflamatorias interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 18 (IL-18) a través de la caspasa 1 e inhibir la muerte celular inflamatoria⁵⁵. En un estudio de ratas hiperoxalúricas, la inhibición del canal vanilloide 1 potencial del receptor transitorio, mitigó la activación de NLRP3 inducida por especies reactivas de oxígeno y la nefropatía inducida por oxalato de calcio, aunque no redujo la hiperoxaluria⁵⁶. Otros inhibidores de NLRP3 con resultados murinos prometedores *in vivo* incluyen el CP-456773 basado en diarilsulfonilurea, que reduce la fibrosis renal inducida por cristales⁵⁷.

360 Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2) son una revolucionaria familia terapéutica de antidiabéticos que han demostrado efectos más allá del control metabólico, reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares y renales^{49,51,58,59,60}. En el campo de la hiperoxaluria, son capaces de disminuir la producción de osteopontina, una glicoproteína secretada en las células tubulares, que es considerada una de las proteínas del núcleo más importantes en la matriz de los cálculos de oxalato cálcico⁶¹. Desde el punto de vista mecanístico, la administración de ácido glicoxílico, un precursor del oxalato, a ratones con deficiencia del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) desencadenó un elevado depósito de cristales de oxalato cálcico y un aumento en la expresión de osteopontina, CD44, Tgfb1, Fn1 y Acta2 en comparación con el grupo control de ratones salvajes tratados con el mismo precursor⁶². De hecho, un estudio observacional japonés recientemente publicado observó una menor prevalencia de nefrolitiasis en paciente diabéticos tratados con iSGLT2 frente a otros tratamientos⁶². Por tanto, la inhibición específica de SGLT2 podría atenuar la formación de cálculos de oxalato cálcico en el riñón, pudiendo convertirse en un enfoque terapéutico prometedor en este grupo de patologías.

Conclusiones

393 La hiperoxaluria secundaria es una enfermedad probablemente infradiagnosticada. Está asociada a diferentes patologías en las que se genera un estado proinflamatorio que conduce a una disfunción del transportador SCLA26A, piedra angular en la fisiopatología de esta entidad. El aumento en la prevalencia de enfermedades endocrino-metabólicas se ha acompañado de un incremento correlativo de casos de hiperoxaluria, dada la implicación de estas en su etiopatogenia. En el momento actual no disponemos de un tratamiento específico, por lo que el diagnóstico precoz y la prevención son la mejor herramienta pronóstica.

Conceptos clave

- La hiperoxaluria secundaria es una patología con una incidencia creciente en las últimas décadas y cuyo diagnóstico queda a menudo oculto entre otras entidades concomitantes.

- Puede deberse a tres causas fundamentales: aumento de la ingesta de productos con alto contenido en oxalato (espinacas, nueces, té), o de sus precursores (vitamina C); aumento en la absorción intestinal generalmente producido por una disminución en la absorción de ácidos grasos a nivel intestinal (insuficiencia pancreática o pancreatitis crónica, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la cirugía bariátrica); o a un aumento en la excreción renal de oxalato.
- El creciente aumento de los casos se produce de forma paralela al grupo de entidades que englobamos dentro del síndrome metabólico, dado que la inflamación crónica produce una alteración en el transportador SLC26A6, presente tanto a nivel intestinal como renal, y clave en la etiopatogenia de esta enfermedad.
- El principal órgano afectado en la hiperoxaluria secundaria es el riñón, pudiendo producir desde nefrocalcinosis o litiasis renal hasta insuficiencia renal terminal. Sin embargo, se pueden observar depósitos de oxalato cálcico en otros órganos, como la retina, el corazón y el sistema nervioso periférico, siendo característica la ausencia de depósitos a nivel hepático.
- El tratamiento y la prevención van enfocados a disminuir el aporte de oxalato y sus precursores, a fomentar la eliminación renal evitando la precipitación de cristales de oxalato a nivel tubular, y a instaurar medidas dirigidas para disminuir la absorción de oxalato y aumentar su eliminación intestinal.

Q8 403

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Q9 404

Referencias no citadas

37,46

405

BIBLIOGRAFÍA

406

407

1. Ermer T, Nazzal L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf F. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:123–38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-022-00643-3>. 408
2. Abufaraj M, Xu T, Cao C, Waldhoer T, Seitz C, D'andrea D, et al. Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA: Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018 Data. *Eur Urol Focus*. 2021;7:1468–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.011>. 409
3. Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *J Endourol*. 2016;30:246–53, <http://dx.doi.org/10.1089/end.2015.0567>. 410
4. Jeong IG, Kang T, Bang JK, Park J, Kim W, Hwang SS, et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:383–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.021>. 411

422

- 424 5. Lieske JC, de la Vega LS, Gettman MT, Slezak JM, Bergstralh EJ, 492
 425 Melton LJ3rd, et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Urinary 493
 426 Tract Stones: A Population-Based Case-Control Study. *Am J* 494
 427 *Kidney Dis.* 2006;48:897-904, 495
 428 <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.09.002>. 496
- 429 6. Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone 497
 430 disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol.* 498
 431 2003;37:64-70, <http://dx.doi.org/10.1080/00365590310008730>. 499
- 432 7. Lee MR, Ke HL, Huang JC, Huang SP, Geng JH. Obesity-related 500
 433 indices and its association with kidney stone disease: a 501
 434 cross-sectional and longitudinal cohort study. *Urolithiasis.* 502
 435 2022;50:55-63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-021-01288-w>. 503
- 436 8. Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, 504
 437 metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol.* 505
 438 1990;10:2-8. 506
- 439 9. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong 507
 440 P. Secondary Oxalate Nephropathy: a Systematic Review. 508
 441 *Kidney Int Rep.* 2018;3:1363-72, 509
 442 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.020>. 510
- 443 10. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary 511
 444 hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol.* 512
 445 2015;4:235-44, <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.235>. 513
- 446 11. Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V. Primary 514
 447 hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification. 515
 448 *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1453-64, 516
 449 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.004>. 517
- 450 12. Ermer T, Eckardt KU, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, 518
 451 inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr Opin* 519
 452 *Nephrol Hypertens.* 2016;25:363-71, 520
 453 <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000229>. 521
- 454 13. Whittamore JM, Hatch M. Oxalate Flux Across the Intestine: 522
 455 Contributions from Membrane Transporters. *Compr Physiol.* 523
 456 2021;12:2835-75, <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c210013>. 524
- 457 14. Krick W, Schnedler N, Burckhardt G, Burckhardt BC. Ability of 525
 458 sat-1 to transport sulfate, bicarbonate, or oxalate under 526
 459 physiological conditions. *Am J Physiol Renal Physiol.* 527
 460 2009;297:F145-54, 528
 461 <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.90401.2008>. 529
- 462 15. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, Rajendran VM, Velazquez H, 530
 463 Nottoli TP, et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking 531
 464 anion transporter Slc26a6. *Nat Genet.* 2006;38:474-8, 532
 465 <http://dx.doi.org/10.1038/ng1762>. 533
- 466 16. Freel RW, Hatch M, Green M, Soleimani M. Ileal oxalate 534
 467 absorption and urinary oxalate excretion are enhanced in 535
 468 Slc26a6 null mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 536
 469 2006;290:G719-28, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00481>. 537
 470 2005. 538
- 471 17. Knauf F, Velazquez H, Pfann V, Jiang Z, Aronson PS. 539
 472 Characterization of renal NaCl and oxalate transport in 540
 473 Slc26a6^{-/-} mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316:F128-33, 541
 474 <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00309.2018>. 542
- 475 18. Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of 543
 476 multifunctional anion exchangers. *Pflugers Arch.* 544
 477 2004;447:710-21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-003-1090-3>. 545
- 478 19. Sindić A, Chang MH, Mount DB, Romero MF. Renal physiology 546
 479 of SLC26 anion exchangers. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 547
 480 2007;16:484-90, 548
 481 <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282e7d7d0>. 549
- 482 20. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 550
 483 *StatPearls*; 2023 551
- 484 21. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 552
 485 2013;369:649-58, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1301564>. 553
- 486 22. Rosenstock JL, Joab TMJ, DeVita MV, Yang Y, Sharma PD, Bijol 554
 487 V. Oxalate nephropathy: a review. *Clin Kidney J.* 555
 488 2021;15:194-204, <http://dx.doi.org/10.1093/cj/sfab145>. 556
- 489 23. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary 557
 490 oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1453-60, 558
 491 <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01410308>. 559
24. de Martines DGL, Gianotten S, Wetzels FMJ, van der Meijden 492
 GWA. Secondary hyperoxaluria due to pancreatic 493
 insufficiency. *Neth J Med.* 2019;77:287-92. 494
25. Zijlstra HW, Stegeman CA. Oxalate nephropathy in an elderly 495
 patient with newly diagnosed celiac disease - a case report. 496
BMC Nephrol. 2023;24:189, 497
<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-023-03241-y>. 498
26. Troxel SA, Sidhu H, Kaul P, Low RK. Intestinal Oxalobacter 499
 formigenes colonization in calcium oxalate stone formers 500
 and its relation to urinary oxalate. *J Endourol.* 2003;17:173-6, 501
<http://dx.doi.org/10.1089/089277903321618743>. 502
27. Liu M, Nazzal L. Enteric hyperoxaluria: role of microbiota and 503
 antibiotics. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28:352-9, 504
<http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000518>. 505
28. Asplin JR. The management of patients with enteric 506
 hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2016;44:33-43, 507
<http://dx.doi.org/10.1007/s00240-015-0846-5>. 508
29. Amin R, Asplin J, Jung D, Bashir M, Alshaikh A, Ratakonda S, 509
 et al. Reduced active transcellular intestinal oxalate secretion 510
 contributes to the pathogenesis of obesity-associated 511
 hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2018;93:1098-107, 512
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.011>. 513
30. Leslie SW, Sajjad H, Bashir K. 24-Hour Urine Testing for 514
 Nephrolithiasis: Interpretation and Treatment Guidelines. 515
Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Q12 516
31. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc* 517
Nephrol. 2001;12:1986-93, 518
<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V1291986>. 519
32. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De 520
 Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for 521
 screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol* 522
Dial Transplant. 2012;27:1729-36, 523
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs078>. 524
33. Waikar SS, Srivastava A, Palsson R, Shafi T, Hsu CY, Sharma K, 525
 et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk 526
 of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med.* 527
 2019;179:542-51, 528
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7980>. 529
34. Torres Ramírez A, Lorenzo Sellarés V, Salido Ruiz E. 530
 Hiperoxaluria Primaria. En: Lorenzo Sellarés V, López Gómez 531
 J.M. (Eds). *Nefrología al día.* 2659-2606 Q14 532
35. Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline 533
 nephropathies. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:713-20, 534
<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2011-0565-RA>. 535
36. Nicholas Cossey L, Dvanajscak Z, Larsen CP. A diagnostician's 536
 field guide to crystalline nephropathies. *Semin Diagn Pathol.* 537
 2020;37:135-42, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2020.02.002>. 538
37. Lindsjö M, Fellström B, Danielson BG, Kasidas GP, Rose GA, 539
 Ljunghall S. Hyperoxaluria or hypercalciuria in 540
 nephrolithiasis: the importance of renal tubular functions. 541
Eur J Clin Invest. 1990;20:546-54, 542
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01900.x>. 543
38. Corder CJ, Rathi BM, Sharif S, Leslie SW. 24-Hour Urine 544
 Collection. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024* Q15 545
39. Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on 546
 Current Concepts. *Adv Urol.* 2018;2018, 547
<http://dx.doi.org/10.1155/2018/3068365>, 30683653068365365. 548
40. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary 549
 hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr* 550
Nephrol. 1993;7:207-11, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00864405>. 551
41. Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an 552
 important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial* 553
Transplant. 2016;31:375-82, 554
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv005>. 555
42. Takei K, Ito H, Masai M, Kotake T. Oral calcium supplement 556
 decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric 557
 hyperoxaluria. *Urol Int.* 1998;61:192-5, 558
<http://dx.doi.org/10.1159/000030323>. 559

- 560 43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),
561 CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice
562 Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation Prevention,
563 and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone
564 Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7:1–59,
565 [http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.](http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001)
566 [2017.04.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001).
- 567 44. Lieske JC, Regnier C, Dillon JJ. Use of sevelamer hydrochloride
568 as an oxalate binder. *J Urol*. 2008;179:1407–10,
569 <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.062>.
- 570 45. Lanthanum Carbonate (Fosrenol®) to Reduce Oxalate
571 Excretion in Patients With Secondary Hyperoxaluria and
572 Nephrolithiasis (LaCa). Disponible en:
573 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03346369>
- 574 46. Zimmermann DJ, Voss S, von Unruh GE, Hesse A. Importance
575 of magnesium in absorption and excretion of oxalate. *Urol*
576 *Int*. 2005;74:262–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000083560>.
- 577 47. Eusufzai S. Bile acid malabsorption: mechanisms and
578 treatment. *Dig Dis*. 1995;13:312–21,
579 <http://dx.doi.org/10.1159/000171511>.
- 580 48. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of
581 hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North*
582 *Am*. 2002;31:885–93,
583 [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529\(02\)00031-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00031-2).
- 584 49. Vekeman J, Torres J, David CE, Van de Perre E, Wissing KM,
585 Letavernier E, et al. In Search of an Efficient Complexing
586 Agent for Oxalates and Phosphates: A Quantum Chemical
587 Study. *Nanomaterials* (Basel). 2021;11:1763,
588 <http://dx.doi.org/10.3390/nano11071763>.
- 589 50. Quintero E, Bird VY, Liu H, Stevens G, Ryan AS, Buzzerd S,
590 et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized,
591 Placebo-Controlled, Crossover Study Using an Orally
592 Administered Oxalate Decarboxylase (OxDC). *Kidney360*.
593 2020;1:1284–90, <http://dx.doi.org/10.34067/KID.0001522020>.
- 594 51. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel
595 S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed
596 pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis*
597 *Res*. 2015;12:90–100,
598 <http://dx.doi.org/10.1177/1479164114559852>.
- 599 52. Santos-Gallego CG, Mayr M, Badimon J. SGLT2 Inhibitors in
600 Heart Failure: Targeted Metabolomics and Energetic
601 Metabolism. *Circulation*. 2022;146:819–21,
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060805>.
- 602 53. Selvaraj S, Fu Z, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O,
603 et al. Metabolomic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in
604 Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF.
605 *Circulation*. 2022;146:808–18,
606 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060402>.
- 607 54. Lubkowitz D, Horvath NG, James MJ, Cantarella P, Renaud L,
608 Bergeron CG, et al. An engineered bacterial therapeutic
609 lowers urinary oxalate in preclinical models and in silico
610 simulations of enteric hyperoxaluria. *Mol Syst Biol*.
611 2022;18:e10539, <http://dx.doi.org/10.15252/msb.202110539>.
- 612 55. Mulay SR. Multifactorial functions of the inflammasome
613 component NLRP3 in pathogenesis of chronic kidney
614 diseases. *Kidney Int*. 2019;96:58–66,
615 <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.014>.
- 616 56. Lu CL, Teng TY, Liao MT, Ma MC. TRPV1 Hyperfunction
617 Contributes to Renal Inflammation in Oxalate Nephropathy.
618 *Int J Mol Sci*. 2021;22:6204,
619 <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126204>.
- 620 57. Ludwig-Portugall I, Bartok E, Dhana E, Evers BD, Primiano MJ,
621 Hall JP, et al. An NLRP3-specific inflammasome inhibitor
622 attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice. *Kidney Int*.
623 2016;90:525–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.035>.
- 624 58. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2
625 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug.
626 *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:79–88,
627 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x>.
- 628 59. Xu L, Li Y, Lang J, Xia P, Zhao X, Wang L, et al. Effects of
629 sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition on renal
630 function and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a
631 systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2017;5:e3405,
632 <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.3405>.
- 633 60. Okada A, Nomura S, Saeki Y, Higashibata Y, Hamamoto S,
634 Hirose M, et al. Morphological conversion of calcium oxalate
635 crystals into stones is regulated by osteopontin in mouse
636 kidney. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1629–37,
637 <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080514>.
- 638 61. Wannous H. Primary hyperoxaluria type 1 in children: clinical
639 and laboratory manifestations and outcome. *Pediatr Nephrol*.
640 2023;38:2643–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-023-05917-x>.
- 641 62. Anan G, Hirose T, Kikuchi D, Takahashi C, Endo A, Ito H, et al.
642 Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses
643 renal stone formation. *Pharmacol Res*. 2022;186:106524,
644 <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106524>.