

Fisiopatología y tratamiento de la litiasis urinaria

Dr. José Carlos Peña*

La formación de cálculos renales es una enfermedad conocida al hombre desde tiempos inmemorables. El interés por su estudio ha sido más bien quirúrgico y sólo en la última década ha habido un interés más científico en su fisiopatología y tratamiento. Los remedios empleados han sido siempre mágicos y mágicos los poderes de algunas de estas piedras en diversas culturas. Químicamente la orina es una solución saturada de sales, pero sólo algunas gentes llenan las condiciones que favorecen la formación de pequeñas concreciones cristalinas en las partes altas del riñón. Las piedras así formadas pueden desprenderse y recorrer su camino hacia el exterior por los cálices, la pelvicilla y el uretero. Este tránsito puede acompañarse y se acompaña de dolores intensos (cólico renal), hematuria y cuadros de obstrucción e infección. Algunos cálculos (cistina, ácido úrico) se infectan y se ramifican dentro de los sistemas colectores del riñón dando lugar a los llamados cálculos por "infección" o coraliformes.

La frecuencia de litiasis en la población general es elevada, así en los E.U.A. 1 de cada 1000 internaciones en hospitales generales es por litiasis.¹ En la Alemania Federal se estimaron 70,000 internaciones en un año por litiasis.²

La enfermedad es pues lo suficientemente común para interesar no sólo a los urólogos, sino a los internistas, nefrólogos, endocrinólogos y bioquímicos.

Los cálculos más frecuentes son los de calcio, y de éstos la sal de oxalato constituye del 50-70 por ciento de los cálculos según las diferentes series.³⁻⁷ La Tabla I muestra los datos informados por algunos autores con respecto al tipo de sales que constituyen los diferentes cálculos.

* Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo mineral, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Fisicoquímica. La orina es una solución saturada con diversas sales, entre ellas el oxalato de calcio y fosfato de calcio son las más comunes. Una orina sobresaturada puede precipitar o nuclear estas sales hasta dar lugar a cristales y éstos por crecimiento epitaxial o agregación formar pequeñas piedras.⁸ Estos pequeños cálculos siguen creciendo en una orina sobresaturada.⁹ La estimación del grado de saturación urinaria se ha intentado medir con metodologías diversas;¹⁰ el producto de actividad de alguna de estas sales ($\text{Ca}^{++} \times \text{oxalatos}$) o sea la multiplicación de su concentración molar corregida por su coeficiente de actividad da lugar a un valor numérico que al compararla con orinas de pacientes litiásicos permite diferenciarlos. Más útil aún es el cociente de los productos de actividad,¹¹⁻¹³ que brevemente consiste en la medición del producto de actividad de la orina antes (K_1) y después (K_2) de incubada con un exceso de oxalato de calcio (K_2) (10 mg/ml). Cuando la orina es saturada (Esquema 1) la misma cantidad de oxalato que se desprende de la sal hacia la orina es la misma que se moviliza de la orina a la sal, y por tanto el cociente de K_1/K_2 es igual a la unidad. Por el contrario cuando la orina es sobresaturada el oxalato se desprende de la orina hacia la sal, el producto K_2 disminuye y el cociente K_1/K_2 será mayor a la unidad. Por último, si la orina está insaturada, el oxalato se desprende de la sal hacia la orina el K_2 aumenta y el cociente es menor a la unidad. También se emplea el llamado cociente de los productos de formación (CPF) (K_1/K_3).¹⁴ Este cociente permite medir la actividad litogénica de la orina en el llamado límite de metastabilidad, o sea el punto límite de saturación que debe alcanzar la orina antes de nuclearse o precipitarse espontáneamente. Al incubar orina con cantidades progresivas de oxalato de sodio se alcanza la sobresaturación y la precipitación espontánea. Entre más

Tabla I Tipos de cálculos y porcentaje de frecuencias

	Ca Ox Ca P	Ca Ox Ca P	Ca P	Ac úrico	Cistina	Stru- Vita	No. de Piedras
Nordin y Hodgkinson ³	46.0	14.7	8.0	2.9	3.3	25.1	243
Lagergren ⁴	44.2	15.1	7.6	3.6	1.1	28.1	460
Meliak y Henneman ⁵	30.3	27.1	20.6	12.9	2.6	14.8	155
Prien ⁶	34.3	32.7	5.3	5.8	2.9	19.0	1000
Sutor y col ⁷	35.9	28.5	7.4	2.47	1.61	24.1	810
Todas las series	37.2	26.3	7.4	4.5	2.2	22.3	2668

cerca de su producto de formación menos cantidad de sal de oxalato o fosfato hay que añadir a la orina. El CPF es una medida directa del número de veces que la orina debe de estar saturada para que ocurra la precipitación espontánea de sus sales. Entre más elevado el valor del CPF menos saturada la orina.

La medición del CPA y del CPF permite valorar con gran exactitud la actividad litogénica de la orina,¹⁵ por tanto la saturación de la orina es la fuerza que obliga a las sales de calcio a moverse de la fase de solución al estado sólido. La nucleación heterogénea¹⁶ es una manera de evitar el costo termodinámico de la nucleación homogénea y los inhibidores como el magnesio, el pirofosfato y otras macromoléculas mal conocidas, parecen bloquear la nucleación y retardar el crecimiento de núcleos cristalinos ya establecidos;¹⁷ o finalmente obligar a una sobresaturación mayor para alcanzar la nucleación espontánea. Todos o cada uno de estos mecanismos se han invocado como causantes de nefrolitiasis. Los tratamientos pues, están encaminados a disminuir la formación de cálculos al modificar los trastornos que favorecen el riesgo de litiasis o bien al introducir cambios bioquímicos que corrigen el defecto de base.

Así la sobresaturación se presenta en el hiperparatiroidismo primario, en la hipercalcemia idiopática y en la hiperoxaluria por un aumento en la excreción de calcio y/u oxalato. La hipercalcemia y la fosfaturia están presentes en la acidosis tubular renal (ATR); la

sobresaturación con respecto a sales de fosfato de calcio, que son los cálculos habituales en la ATR, se encuentra aumentada en presencia de una orina alcalina o por la presencia de niveles bajos de citrato; un agente fijador de calcio.

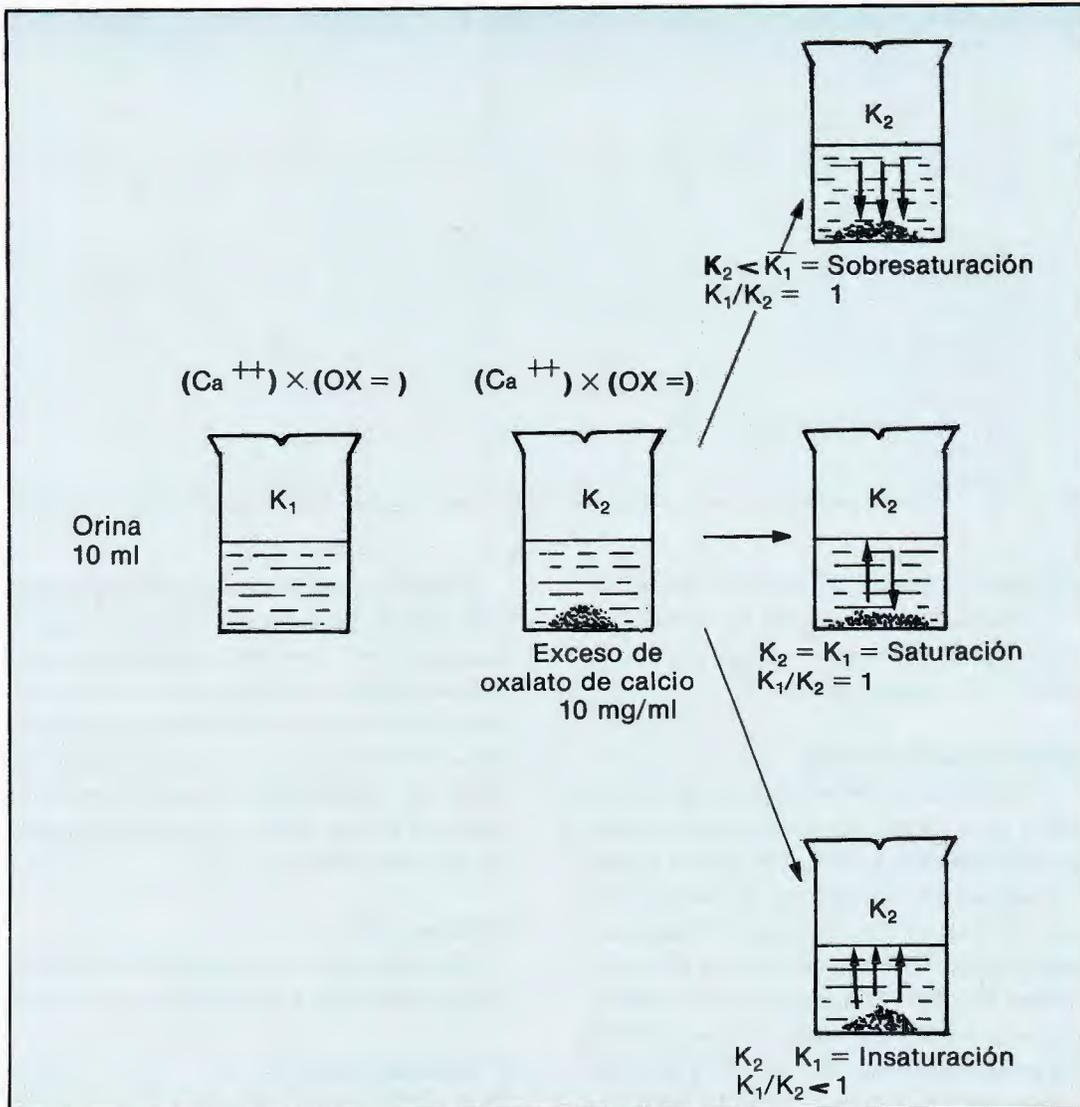
La hiperuricosuria se cree es una alteración que da lugar a cristales de ácido úrico o de urato de sodio que son muy eficientes para por nucleación heterogénea formar cristales y cálculos de oxalato de calcio.¹⁸

En pacientes hiper o normocalcémicos se han informado niveles bajos de inhibidores de la cristalización. Así Robertson y col.¹⁹ ha encontrado niveles muy bajos de inhibidores en litiasis hiperuricosúricas. En general, los niveles de inhibidores de la cristalización en sujetos litiasis difieren de los encontrados en sujetos normales y en consecuencia sus muestras urinarias pueden ser distinguidas de las muestras de gente normal con el uso de mediciones del grado de sobresaturación.¹⁰ Sin embargo, el empleo del CPA y el CPF permite estimar la actividad litogénica urinaria total y no sólo el grado de saturación, ésta medición incluye la participación de los promotores (ácido úrico) e inhibidores (pirofosfato) de la nucleación.¹⁴

Estudio metabólico del paciente litiasis

Todos los pacientes que asisten a la Clínica de Litiasis del INNSZ en México, son sometidos al siguiente protocolo de estudio (Tabla 2), que ha permitido a nuestro grupo diagnos-

Esquema 1 Medición del cociente del producto de actividad (K_2/K_1) de oxalato de calcio



ticar y establecer la causa metabólica de la litiasis en un 80 por ciento de los enfermos con cálculos renales. Brevemente consiste en la recolección de 4 muestras de orina de 24 horas; dos con un conservador ácido (HCl concentrado 10 ml) y dos con álcali (NaOH al 1 normal). En las muestras ácidas cuantificamos calcio, fósforo, sodio, potasio y creatinina y en las muestras alcalinas ácido úrico y creatinina. Simultáneamente a las muestras de orina se obtienen 4 muestras de sangre sin torniquete para cuantificar Na, K, Cl, CO_2 , calcio, creatinina, fósforo y hormona parati-

roidea (PTH). Finalmente, se recolecta una 5a muestra después de someter al paciente a una dieta de 800 mg de calcio a base de leche y quesos por 5 días. En esta muestra ácida cuantificamos calcio, fósforo, sodio y creatinina. En algunos casos se obtiene una muestra en frío, sin conservador, para medir CPA y CPF. La excreción de oxalato se mide, en las muestras conservadas con ácido o en las refrigeradas, cuando se considera necesario.

En casos con sospecha de acidosis tubular renal, se cita al paciente para carga oral de cloruro de amonio. En casos con sospecha de

Tabla 2 Protocolo de estudio de pacientes litíasicos

Estudios	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
<i>Sangre</i>				
Creat./ac. úrico	X	X	X	X
Ca/Fósforo	X	X	X	X
Na/K	X		X	
Cl/CO ₂	X		X	
PTH	X			
<i>Orina</i>				
Creatinina	X	X	X	X
Ac. úrico	X			X
Calcio		X	X	
Fósforo		X	X	
Magnesio		X	X	
Dep. de Creatinina	X	X	X	X
Ca/creat.		X	X	
Oxalato			X	

hiperparatiroidismo, se interna al paciente y se le estudia con dieta pobre en fósforo y se repiten calcio y fósforo en sangre y orina, así como PTH inmunorreactiva.²⁰

Clasificación clínica

A los pacientes con episodios repetidos de litiasis en el último año se les considera como metabólicamente activos. Un punto importante acerca de la formación de cálculos es la recurrencia en los siguientes años en pacientes con un solo episodio litíásico. Diferentes autores han analizado este punto; se acepta que en los siguientes 5 años el 50 por ciento de esta población forma otro cálculo y los intervalos se pueden acortar a partir del 2o ó el 3er episodio litíásico. Blacklock²¹ en un análisis realizado en la marina inglesa encontró que el 85 por ciento de sujetos con un solo episodio calculoso recurrieron en los siguientes 10 años.

Es interesante señalar que el embarazo no parece acelerar la formación de cálculos,²² por otra parte pacientes que forman cálculos de calcio y ácido úrico, o de ambas sales mezcladas, tienen un alto índice de recurrencia.²³ Habitualmente este grupo presenta alteraciones metabólicas mixtas y si éstas no son tratadas simultáneamente los enfermos tienden a persistir con actividad litogénica.

Finalmente existe otro grupo de pacientes muy activos para formar cálculos y que al estudiarlos no presentan alteraciones metabólicas diferentes de los grupos menos litogénicos.²⁴ Este grupo se controla fácilmente con tratamiento; no se conoce hasta la fecha una razón que explique este comportamiento tan diferente de este grupo al resto de los pacientes con nefrolitiasis.

Litiasis cálcica

La clasificación de las distintas formas de litiasis cálcica se puede resumir en la tabla 3.

I. Hiper calciurias

Tipo 1. *Hiperparatiroidismo primario*. El hiperparatiroidismo resulta de un exceso crónico de hormona paratiroidea y de la hipercalcemia acompañante. Habitualmente el diagnóstico se sospechaba y se establecía en presencia de lesiones óseas y de litiasis renal,²⁵ aún cuando con frecuencia otros órganos se veían afectados.²⁶ En la actualidad el diagnóstico se hace en base a alteraciones bioquímicas y mucho antes de que los pacientes presenten alteraciones clínicas importantes.²⁷ Se calcula que hay 1 caso en cada 1000 habitantes adultos de esta enfermedad.^{27 29} El 85 por ciento de enfermos operados tienen un adenoma y el 15 por ciento restante hiperplasia, esta

Tabla 3 Clasificación de la litiasis cálcica

I	<i>Hiper calciurias</i>	
	Tipo 1	Hiperparatiroidismo primario
	Tipo 2	Hiper calciuria por defecto en la reabsorción renal del calcio
	Tipo 3	Hiper calciuria absortiva
		A. Normofosfatémica
		B. Hipofosfatémica
II	<i>Hiperuricosuria</i>	
	Normouricémica	
	Hiperuricémica	
III	<i>Acidosis tubular renal</i>	
IV	<i>Hiperoxaluria</i>	
	Primaria	Ileítis
	Secundaria	Corto circuito intestinal
V	<i>Litiasis cálcica idiopática</i>	

forma se asocia con frecuencia a hiperparatiroidismo familiar o a los síndromes poliendócrinos con adenomatosis múltiple.²⁵ El carcinoma es raro y sólo se encuentra en menos del 1 por ciento de los casos.²⁵

La hormona paratiroidea es liberada de las células principales de las glándulas paratiroides a la circulación general como un polipéptido de 84 aminoácidos con un radical amino en el aminoácido 1 y un radical carboxilo (COOH) en el aminoácido 84. Una vez en la circulación, el hígado transforma la hormona en fragmentos más pequeños 1-34 aminoterminal y otros fragmentos carboxilo terminal. El fragmento amino terminal es la forma activa y actúa en el hueso y el riñón.³⁰ En el primero promueve la actividad osteoclástica y osteocítica y en el riñón estimula la producción de AMPc,³¹ la fosfatúria³² y la reabsorción tubular de calcio.

La forma carboxilo es la de vida media más prolongada y la mayoría de los anticuerpos desarrollados para la medición de la hormona funcionan contra esta forma química. El exceso de PTH circulante al movilizar calcio del hueso, produce hiper calcemia y lesiones óseas. Estas lesiones óseas se caracterizan por pérdida de la lámina dura de la dentadura, reabsorción subperióstica de las falanges distales de las manos, lesiones en sal y pimienta del cráneo y lesiones quísticas en otras estructuras óseas (pelvis, huesos largos, omóplatos,

vértebras). Si estas lesiones son muy importantes dan lugar a fracturas patológicas.^{25 27}

Uno de los efectos más interesantes de la PTH a nivel renal es el incremento en la síntesis de la 1,25 (OH)₂ D₃, por estímulo directo de la síntesis de la enzima 1 hidroxilasa D₃. Este aumento en la producción de 1,25 D₃ favorece la reabsorción intestinal de calcio y el efecto a nivel óseo de la PTH. Además la PTH produce a nivel renal fosfatúria, estimula la adenilciclase y la síntesis de AMP cíclico de origen renal.^{31 32}

El hiperparatiroidismo produce litiasis renal de cálculos constituidos por hidroxapatita y oxalato de calcio; ocasionalmente estos enfermos forman piedras de ácido úrico.³⁴ La nefrocalcinosis es una manifestación bastante típica de la enfermedad que obliga al clínico a investigarla en cualquier paciente que la presente.

El CPA para brushita y/u oxalato de calcio está elevado en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, debido fundamentalmente a la hiper calciuria.³⁵ La excreción de oxalato no es significativa; el fósforo urinario no está elevado, porque aun cuando está disminuida su reabsorción, la fosfatúria crónica tiende a producir hipofosfatemia y balance negativo de fósforo.³² No se conoce tampoco porqué estos enfermos forman cálculos de brushita y el CPF esté bajo tanto para brushita como para oxalato de calcio.

El diagnóstico de la enfermedad se establece por la presencia de hipercalcemia aún cuando ésta sólo sea discreta pero que se repita en varias muestras. La existencia de hipercalcemia obliga siempre a descartar otras causas.³⁶ Los niveles de PTH inmunorreactiva con frecuencia caen dentro de los límites normales y reducen el poder de la prueba. Se pueden encontrar niveles falsos negativos en el 10-20 por ciento de los pacientes. Por eso es siempre útil el empleo de un nomograma que correlacione los niveles de PTH y calcio sérico,³⁷ de esta manera es más fácil caracterizar los niveles anormales de PTH al compararlos con los valores de calcio sérico encontrados; esto permite identificar los casos de HPP aún cuando el valor absoluto de la PTH caiga dentro del rango normal. También los niveles urinarios de 3'5' AMP cíclico han sido utilizados en el diagnóstico diferencial de pacientes hiperparatiroides.³⁸

Los tumores malignos productores de PTH o material semejante pueden confundir el diagnóstico de HPP aún cuando la presencia de tumores escamosos del pulmón o del riñón facilita la diferenciación ya que estos cánceres constituyen el 60 por ciento de los casos de hiperparatiroidismo ectópico.³⁹

El tratamiento del HPP es quirúrgico y generalmente obliga a la resección de un adenoma ó 3 ó más de las glándulas hiperplásticas, este tratamiento sólo debe indicarse en pacientes con litiasis y lesiones óseas o en aquéllos con pancreatitis, úlcera péptica, fatiga y debilidad muscular; cambios en el sistema nervioso central y cuando el calcio sérico exceda los 12 mg/dl. Para pacientes asintomáticos, descubiertos por exámenes rutinarios, la decisión de llevar a cabo cirugía depende del curso natural de la enfermedad.^{40 41} La cirugía mejora los niveles de calcio y con frecuencia produce hipocalcemia, ya sea secundaria al síndrome del hueso hambriento o porque el llamado punto fijo (*set-point*) de respuesta de las glándulas paratiroides a la hipocalcemia está elevado en los sujetos hiperparatiroides recién operados⁴² y sus niveles de PTH en vez de elevarse permanecen muy bajos y eso perpetúa el calcio sérico bajo. El CPA disminuye en estos pacientes y el CPF

aumenta después de cirugía y los enfermos dejan de formar cálculos.¹⁴

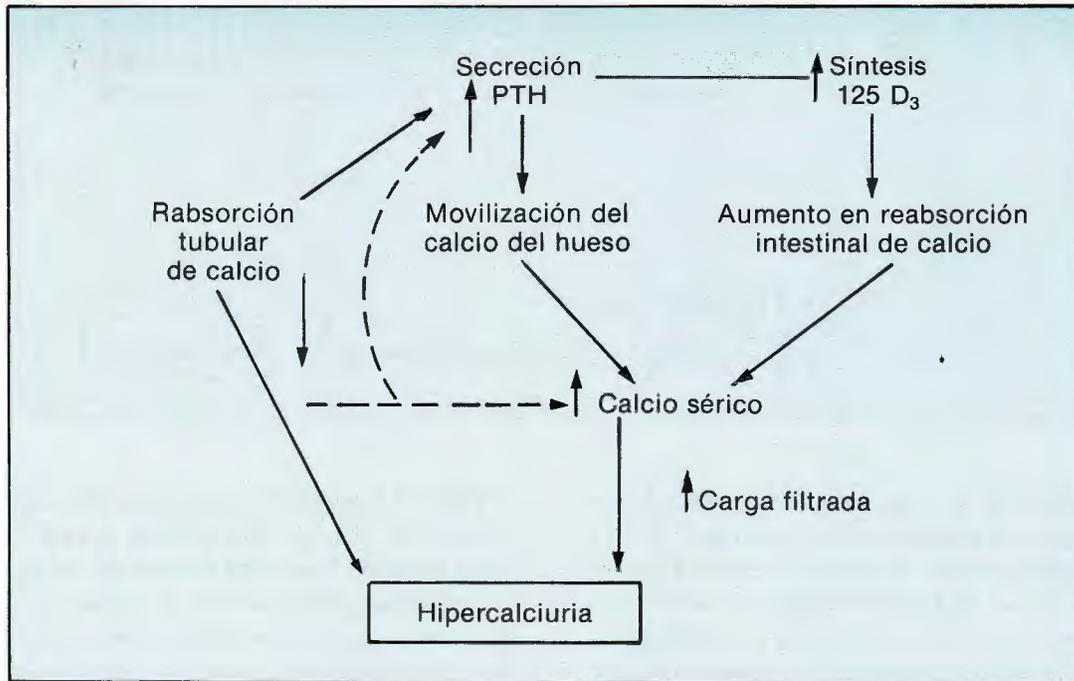
Tipos 2 y 3. *Hipercalciuria*. Hace más de 25 años que se reconoció la asociación de litiasis urinaria e hipercalciuria. Flocks en 1939⁴³ fue el primero en reconocer esta alteración; en 1953 Albright y Henneman⁴⁴ denominaron a esta entidad hipercalciuria idiopática en vista de que ignoraban los mecanismos productores de la elevada excreción urinaria de calcio. En los últimos años se ha encontrado que la hipercalciuria es posiblemente la causa más frecuente de litiasis renal cálcica recidivante y las cifras oscilan entre el 9 y el 54 por ciento en las distintas series revisadas. En nuestro grupo de 328 pacientes ocupa el primer lugar con un 56.1 por ciento del total.⁴⁵

El criterio más sencillo para establecer el diagnóstico de esta entidad es la excreción urinaria de calcio, más de 250 mg/24 horas en las mujeres y 300 mg/24 horas en los hombres. También se acepta la cifra de 4 mg/kg/24 horas para ambos sexos. Es importante señalar que la hipercalciuria se le denomina idiopática cuando el calcio sérico es normal y se han podido eliminar enfermedades tales como: sarcoidosis, acidosis tubular renal, hipertiroidismo, tumores malignos, síndrome o enfermedad de Cushing, enfermedad de Paget, inmovilización, enfermedad ósea rápidamente progresiva, riñón en esponja y la administración de diuréticos de asa (furosemide o ácido etacrínico).⁴⁶

Existe un gran número de hipercalciúricos que no forman cálculos, se estima que aproximadamente un 80-90 por ciento de este gran grupo son silenciosos.

La patogenia de la hipercalciuria incluye dos mecanismos fundamentales, absorción intestinal excesiva de calcio y pérdida renal de calcio por el riñón. En un artículo reciente⁴⁵ hemos clasificado las hipercalciurias en tres grupos: el tipo 1 que comprende al hiperparatiroidismo primario y que ya se describió. El tipo 2 o de hipercalciuria renal (Figura 1) que se caracteriza por un defecto selectivo para reabsorber calcio y que produce fuga renal de este catión divalente.⁴⁷ Esta hipercalciuria disminuye la fracción ionizada del calcio sérico, el calcio total se mantiene dentro de límites

Figura 1 Fuga renal de calcio - (Tipo 2)



normales; la hipocalcemia relativa estimula poderosamente la síntesis de PTH y el hiperparatiroidismo resultante es normocalcémico.

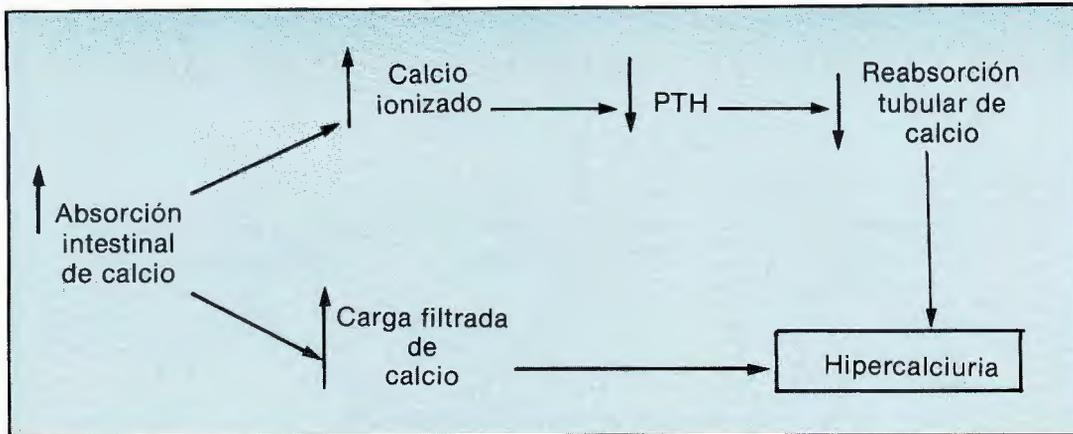
A pesar de que estos enfermos tienen una resorción ósea aumentada la compensan en parte con un aumento muy significativo en la absorción intestinal de calcio. En esta hiperabsorción intestinal juega un papel primordial el incremento en la síntesis del 1,25 D₃ secundario al aumento en PTH. Está bien demostrado que la velocidad de absorción en el intestino del lado mucoso al lado seroso es mayor en sujetos hipercalcémicos que en gente normal. En la literatura⁴⁸⁻⁵⁰ la gente normal absorbe un promedio del 27 al 52 por ciento de una carga oral de calcio radioactivo, mientras que los hipercalcémicos reabsorben del 22-80 por ciento. También la absorción neta está más aumentada en los hipercalcémicos que en los sujetos normales.

Así por ejemplo, existe una forma de hipercalcemia que con mucho es la más frecuente, caracterizada por hiperabsorción intestinal de calcio (Tipo 3 A), resumida en la Figura 3. La absorción intestinal de calcio aumenta el

calcio ionizado, inhibe la PTH y disminuye la fracción de calcio reabsorbido en el riñón y al mismo tiempo incrementa la carga filtrada que conduce a hipercalcemia. No se conoce con certeza el origen de esta hiperabsorción intestinal que se demuestra tal como se mencionó al medir la fracción reabsorbida de calcio o al someter a estos pacientes a una carga oral de calcio y registrar el aumento de este catión en la orina de 24 horas.

En diversos estudios de la literatura⁵¹⁻⁵³ en que se ha medido la 1,25 D₃ se ha informado que los niveles en los hipercalcémicos son mayores que los encontrados en sujetos normales. En los pacientes hipercalcémicos renales los niveles de 1,25 D₃ estaban elevados confirmando el modelo resumido en la Figura 1.⁵³ Sin embargo, en los otros modelos no son muy claros qué valores corresponden a qué grupos. Por lo tanto, se desconoce cuál es el verdadero papel de la 1,25 D₃ en la hipercalcemia absorptiva tipo 3 A o normofosfatemica. Bordier y col., hace unos años⁵⁴ propusieron un modelo de hipercalcemia caracterizado por una fuga renal de fósforo (Figura 3), en este modelo hipotético la hipofosfatemia re-

Figura 2 Hiperabsorción intestinal de calcio (tipo 3-A)



sultante de la fuga renal, daría lugar a hiper-calciuria, aumento de la síntesis de $1,25 D_3$ e hiperabsorción intestinal de calcio. La existencia de esta fuga renal parece ser real; sin embargo, pudiese ser debida a un defecto tubular o a una carga renal exagerada condicionada por movilización de calcio y fósforo del hueso. Ya sea una u otra la explicación, este grupo de pacientes existen dentro del grupo de hipercalciúricos, y hay suficientes evidencias para pensar que el defecto tubular para reabsorber fósforo es el primario en la aparición del síndrome hipercalciúrico (Figura 3).

En la Tabla 2 se resumen los criterios utilizados por diversos autores para establecer el diagnóstico de hipercalciuria y de sus variedades más comunes. Sin embargo, es posible que el porcentaje de hipercalciurias por pérdidas renales de calcio o fósforo no sea tan bajo como se ha encontrado.⁴⁵

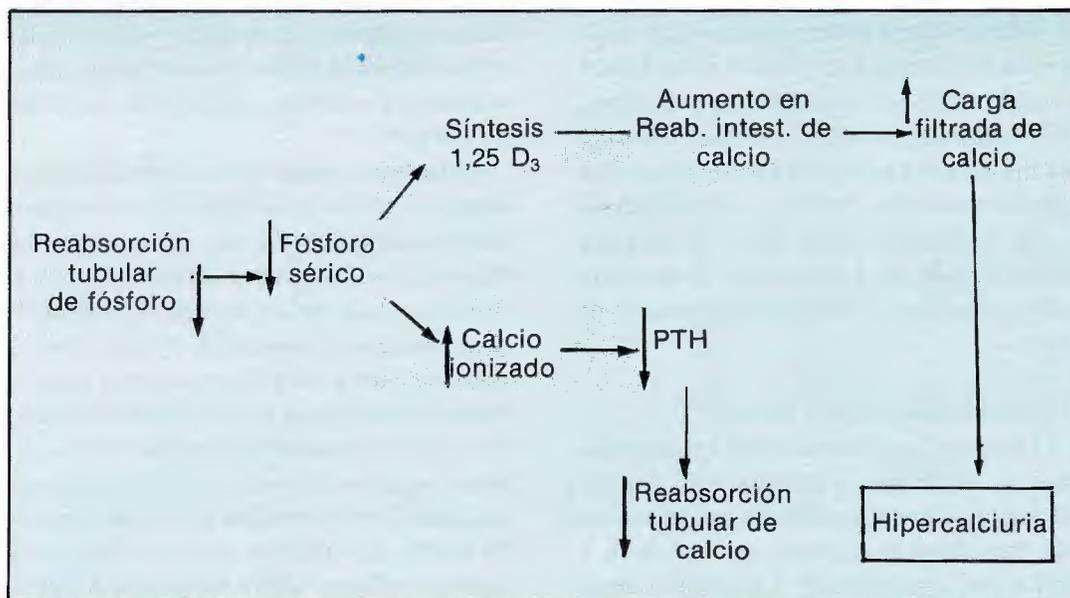
La presencia de un balance negativo de calcio en estudios de balance ingesta-excreta puede ser el método ideal para diferenciar al grupo de hiperabsorción intestinal de los otros grupos, mientras no se cuente con otros procedimientos más sencillos para su detección y diagnóstico, ya que los niveles de PTH no siempre son capaces de detectar el hiperparatiroidismo secundario existente en los pacientes con fuga renal de calcio.

Teóricamente el tratamiento de las hiper-calciurias debe dirigirse a los mecanismos fisiopatológicos que las producen. Así por

ejemplo, la hipercalciuria absorptiva establece un balance positivo de calcio en el cual el riñón funciona como una válvula de escape. Si empleamos diuréticos del tipo tiazida, que disminuyen la excreción de calcio por aumento en la reabsorción tubular, se impide este mecanismo normal de escape. En cambio el bloqueo de la absorción intestinal de calcio y/o su reducción dietética funcionarían más fisiológicamente. Por el contrario, el empleo de tiazidas en la hipercalciuria renal corregiría o modificaría directamente el defecto tubular al disminuir la calciuria.

Fosfato de celulosa. Esta sustancia bloquea la absorción intestinal de calcio. Pak en 16 pacientes notó un descenso significativo en la formación de cálculos.⁵⁵ El fosfato de celulosa disminuye la absorción de calcio pero aumenta la de oxalato. En este estudio la excreción de oxalato se elevó de 30.1 a 60.3 mg/24 horas⁵⁵ y la hiperoxaluria resultante puede oscurecer el efecto hipocalciúrico de la resina, tan es así, que el CPA para oxalato de calcio en estos casos solo disminuyó un 20 por ciento con el tratamiento de 2.75 a 2.19. En cambio el CPA para fosfato de calcio cayó impresionantemente abajo de 1.0. No parece haber mucha diferencia entre emplear fosfato de celulosa o reducir la ingesta dietética de calcio en el tratamiento de la litiasis renal recurrente y además no parece ofrecer muchas ventajas este tratamiento ya que induce balances negativos de calcio, es difícil de tomar y más aún

Figura 3 Fuga renal de fósforo (tipo 3-B)



no está al alcance de todo el mundo. *Tiazidas.* El empleo de diuréticos tiadiazínicos ha reducido la recurrencia en la formación de cálculos en pacientes con diversas formas de hipercalciuria. Esta mejoría tan espectacular ha colocado a este tipo de drogas como las electivas en el tratamiento de esta causa litogénica tanto en otros grupos⁵⁶ como en el nuestro.

El CPA para oxalato de calcio descendió a lo normal con este tratamiento y el oxalato se mantuvo constante en la orina y si acaso disminuyó discretamente. En los pacientes con hiperabsorción intestinal de calcio el uso de tiazidas inducen un balance positivo de calcio corporal al bloquear la calciuria. Teóricamente este calcio retenido debe movilizarse hacia el hueso o los tejidos, ya que el calcio sérico se mantiene dentro de límites normales. Hasta la fecha no se han descrito calcificaciones metastásicas en estos casos, pero la posibilidad teórica existe, por lo que es importante su vigilancia a largo plazo por este peligro potencial.

II. Hiperuricosuria

Se puede definir como la excreción de más de 650 mg en mujeres y más de 750 mg en el

hombre de ácido úrico; estos límites son sobrepasados con más frecuencia por sujetos litíasicos que por individuos normales.

Los pacientes hiperuricosúricos que forman cálculos de oxalato de calcio generalmente padecen una forma grave de enfermedad con un elevado índice de recurrencia. Los mecanismos que ligan a la hiperuricosuria con la formación de cálculos de calcio son complejos y todavía no muy bien estudiados. El alopurinol reduce la formación de cálculos en este grupo, por eso es tan importante la detección de esta anomalía metabólica.⁵⁷

En nuestro grupo de 328 pacientes la incidencia fue del 9.1 por ciento (30 pacientes). En el grupo de Coe fue del 26.3 por ciento o sea 121 de 463 pacientes.⁵⁸

El origen de esta hiperuricosuria es habitualmente dietético en un grupo; en el otro grupo con hiperuricemia e hiperuricosuria es el resultado de la sobreproducción y la hipersecreción.⁵⁷

La formación de cálculos de oxalato de calcio parece ocurrir por la precipitación de cristales de urato de sodio cuyas caras o facetas coinciden con las del oxalato de calcio mono o dihidratado;⁵⁷ esta conjunción de caras inicia el crecimiento epitaxial en presencia

de una orina con niveles adecuados de oxalato de calcio y de ácido úrico.

Actualmente el uso crónico de Alopurinol en pacientes con hiperuricosuria reduce drásticamente la formación de cálculos de oxalato de calcio.⁵⁷⁻⁵⁸ Se ha sugerido que el descenso en la formación de cálculos sea por caída del oxalato urinario pero los informes al respecto son controversiales. También se ha considerado que la disminución de ciertos inhibidores (mucopolisacáridos) secundaria al descenso en la hiperuricosuria reduzca la formación de cálculos.⁵⁹

III. Acidosis tubular renal

La acidosis renal distal o tipo I ya sea de la variedad hereditaria o por aparición ocasional y sin enfermedad sistémica asociada, con gran frecuencia se asocia a nefrocalcinosis y formación de cálculos.⁶⁰ La acidosis renal proximal o tipo II, la forma distal adquirida por enfermedad autoinmune, nefrotóxicos o enfermedad renal primaria, así como, otras formas de acidosis tubular renal no dan lugar a formación de cálculos. Los cálculos de la acidosis tubular renal distal son de fosfato de calcio y habitualmente resultan de una combinación de hipercalcemia, orina alcalina, baja concentración de citrato y fosfaturia.

La hipercalcemia de esta forma de litiasis parece ocurrir no por un aumento en la absorción intestinal de calcio como sucede en la hipercalcemia idiopática, sino por la presencia de acidosis metabólica que favorece la movilización de calcio del hueso;⁶¹⁻⁶² la hipercalcemia estimula la secreción de PTH.⁶³ La presencia de PTH debería incrementar la reabsorción tubular de calcio, sin embargo, parece ser que la acidosis metabólica impide el efecto tubular de esta hormona como ha sido demostrado en ratas acidóticas tiroparatiroidectomizadas.⁶⁴ También es interesante comentar que a pesar del aumento en PTH el paso de 25 OH Vit. D₃ a 1,25 (OH)₂ Vit D₃ está bloqueado en la acidosis metabólica⁶⁵ y posiblemente esta sea la razón para que no haya hiperabsorción intestinal de calcio en esta forma de hipercalcemia.

La formación de cálculos de fosfato de calcio está favorecida por un aumento en las

formas PO⁴ y HPO⁴ así como la calciuria resultante de la acidosis. Al mismo tiempo el citrato urinario se oxida más rápidamente en la mitocondria por la acidosis y esta caída del citrato aumenta la fracción ionizada de calcio y facilita la nucleación de las sales de fosfato de calcio.⁶⁶

Se ha mencionado que la administración de alcalinos mejora la acidosis y hace desaparecer la nefrocalcinosis, sin embargo, no hay información suficiente en la literatura sobre la historia natural de la formación de cálculos y la nefrocalcinosis durante el tratamiento. Los informes son contradictorios: unos autores, han encontrado que la nefrocalcinosis se estabiliza con el tratamiento;⁶⁷ otros autores, en 6 casos seguidos por varios años encontraron que antes del tratamiento se habían formado 96 piedras por 100 años/paciente y después de alcalinización se habían reducido a 2 piedras por 43 años/paciente.⁶⁸

IV. Hiperoxaluria

Es interesante mencionar que aún cuando la litiasis por oxalato cálcico es la más común de todas las piedras, la excreción urinaria de oxalato siempre se encuentra dentro de límites normales. Sin embargo, existe un grupo pequeño de enfermos (4 en nuestros 328 enfermos o sea el 1.3%) con hiperoxaluria que forman cálculos de oxalato de calcio por sobresaturación.⁶⁹⁻⁷⁰ Cuando la hiperoxaluria es muy grave daña los riñones, produce nefritis túbulo intersticial, trastornos tubulares, uremia e insuficiencia renal. La hiperoxaluria hereditaria tipo I o tipo II es muy parecida en su presentación.⁷¹⁻⁷² El tipo I se caracteriza porque excreta más de 100 mg/24 horas de oxalato, así como glioxilato y glicolato. El tipo II además de la hiperoxaluria eleva el ácido L-glicérico. Otras formas de sobreproducción metabólica de oxalato han sido descritas en: deficiencia en piridoxina, ingestión de etilenglicol o metoxiflurano.⁷²

La hiperoxaluria secundaria a hiperabsorción intestinal se ha descrito en padecimientos tales como: la ingestión elevada de oxalatos, resección de ileón, sprue, insuficiencia pancreática, corto-circuito intestinal en obesos, enfermedad de Crohn e ingestión de

Tabla 4 Clasificación de hipercalcemia

Criterio	Grupo I (HPP)	Grupo II (HR)	A (H.A.N.)	Grupo III B (H.A.H.)
Ca. sér.	↑	N	N	N
P. sér.	↑	N	N	↓
PTHi	↑	↑	N	N
Oca pre COC	↑	↑	N/↑	N/↑
Oca post COC	↑	↑	↑	↑

Abreviaturas: Ca. sér. = Calcio sérico; P. sér. = Fósforo sérico; PTHi = Hormona paratiroidea inmunoreactiva; OCa pre COC = Calcio urinario pre carga oral de calcio; OCa post COC = Calcio urinario post carga oral de calcio; HPP = Hiperparatiroidismo primario; HR = Hipercalcemia renal; HAN = Hipercalcemia absorptiva normofosfatémica, HAH = Hipercalcemia absorptiva hipofosfatémica (▲) Alto; (▼) Bajo; (N) Normal. Tomado. Rev. Inv. Clin. Vol. 32 Pág. 479, 1980 Peña y col.

fosfato de celulosa.⁷²

El tratamiento de la hiperocalcemia en una primera etapa es el empleo de dietas pobres en grasa y oxalato, sobrehidratación y si esto no es suficiente carbonato de calcio (1 a 4 gramos diarios) o colestiramina, resina que fija oxalato.⁷²

V. Litiasis cálcica idiopática

En nuestro grupo de 328 pacientes el 15 por ciento corresponden al grupo sin una causa demostrable. En otras series este grupo alcanza al 20 por ciento de los enfermos.

A estos pacientes se les ha tratado con hidratación, restricción de calcio y evitar alimentos ricos en oxalato. Sin embargo, estas medidas tienen una utilidad relativa. Ettinger y col.⁷³ han encontrado con este tratamiento una recurrencia en más de la mitad de los enfermos en los siguientes 2-3 años.

Otro tratamiento muy utilizado en los últimos años es el empleo de ortofosfato.⁷⁴ La administración de fósforo reduce el calcio urinario por mecanismos no bien conocidos y aumenta la excreción de pirofosfato. La sobresaturación por oxalato de calcio se reduce con este método terapéutico. Ettinger y Kolb⁷⁵ trataron a un grupo de litiasicos con fosfato ácido de potasio (1 gramo diario de fósforo inorgánico) por un período de 4 años. Sus resultados fueron peores que los encontrados con solo hidratación y dieta pobre en

calcio. Lynwood Smith⁷⁴ con el empleo de una mezcla de ortofosfato neutro y una dosis el doble de la empleada por Ettinger⁷³ informó de mejores resultados. La contradicción de estos estudios puede radicar en el empleo por Ettinger de fosfato ácido que parece favorecer la calciuria y además en dosis de 1 gramo. Los resultados de Smith con fosfato neutro y 2 gramos/día si parece evitar la formación de cálculos. Un problema clínico habitual con el empleo de fosfatos son los cuadros de diarrea que produce y que muchos pacientes no toleran. Se sugiere empezar con dosis bajas y progresivamente aumentarlas. También la administración de fósforo hace caer las cifras de calcio ionizado y estimula la producción de PTH, sin embargo, este aumento es transitorio y en los pacientes en los cuales el fosfato es administrado crónicamente las cifras de PTH se normalizan.⁷⁶

Recientemente se ha postulado el empleo de alopurinol y tiazidas en el tratamiento de litiasis idiopática,⁵⁸ los resultados aún cuando un poco mejores que con hidratación y dieta pobre en calcio, no son tan espectaculares como los informados en pacientes con hipercalcemia e hiperuricosuria. Parece que el tratamiento de elección en estos casos es el empleo de ortofosfato neutro a la dosis de 2 gramos diarios, si este tratamiento no es tolerado, se puede utilizar como alternativa alopurinol y/o tiazida.

Litiasis por ácido úrico

El 5-10 por ciento de los cálculos renales están constituidos por ácido úrico, en países como Israel su incidencia alcanza hasta un 75 por ciento.⁷⁷

Las piedras de ácido úrico son muy comunes en los pacientes gotosos y con mucha frecuencia desarrollan cálculos antes de síntomas articulares.⁷⁸ La posibilidad de formar cálculos depende del grado de hiperuricemia y de hiperuricosuria. Las piedras de ácido úrico son radiolúcidas y tienen una gran tendencia a formar cálculos coraliformes. En contra de lo que ocurre con las piedras de origen cálcico, la litiasis por ácido úrico puede reducirse de tamaño o aún deshacerse con tratamiento médico. La hiperuricosuria masiva que habitualmente se observa en padecimientos malignos tratados con antimetabolitos pueden dar lugar a obstrucción intrarrenal de tubos renales por el depósito masivo de cristales.

La formación de cálculos habitualmente ocurre en presencia de orinas sobresaturadas con ácido úrico y en presencia de un pH ácido menor de 6 y cercano a 5. Entre más urato de sodio hay en la orina menor es la probabilidad de formar cálculos, y esta sal aumenta a medida que se incrementa el pH.⁷⁹

Para que ocurra una cristalluria significativa y formación de piedras, se requiere una sobresaturación por ácido úrico condicionada por: hiperuricosuria, deshidratación o una orina ácida.

La formación de cálculos puede ser de origen idiopático y hay dos formas la esporádica y la familiar.⁸⁰ Esta última se presenta en la edad temprana, la excreción de ácido úrico en orina es normal así como el ácido úrico en sangre, pero el pH urinario es constantemente ácido y la formación de amonio urinario está disminuido.⁷⁸ El origen de la formación de cálculos es el pH ácido cuya causa es desconocida. La gota da lugar a litiasis por una mezcla de pH ácido e hiperuricosuria. El Síndrome de Lesch-Nyhan produce hiperuricemia y litiasis recurrente en riñón. Las enfermedades malignas mieloproliferativas o leucemias granulocíticas crónicas, al tratarse, se produce destrucción celular, hiperuricosuria y formación de cálculos de ácido úrico.

Drogas como el probenecid y la aspirina sobre todo en sujetos que ingieren gran cantidad de purinas condicionan hiperuricosuria muy significativa que pueda dar lugar a cálculos.⁸¹

El tratamiento de esta forma de litiasis radica en una buena hidratación y alcalinización de la orina con bicarbonato o con mezclas de citrato de potasio y ácido cítrico. También el uso de un comprimido de acetazolamida (250 mg) por la noche mantiene la orina alcalina.

El uso de alopurinol (4-hidroxi pirazolo (3-4) pirimidina) que bloque el paso de xantina o hipoxantina a ácido úrico, ha sido una panacea para el tratamiento de la gota sintomática.⁸² Pacientes con cálculos de ácido úrico por hiperuricosuria deben ser tratados crónicamente con esta droga a dosis que oscilan entre 300-600 mg/24 horas.

Cistinuria

La cistinuria es una causa infrecuente de formación de cálculos y su presencia puede pasar fácilmente inadvertida. Sólo una proporción muy pequeña de los pacientes cistinúricos forman cálculos de cistina y este último grupo sólo representa menos del 2 por ciento de todos los enfermos litiásicos. En nuestro grupo de 328 casos no hemos encontrado ningún caso con cistinuria. Los cálculos de cistina tienden a presentarse como coraliformes, o como cálculos separados múltiples y bilaterales; la infección urinaria es un acompañante frecuente y puede conducir a insuficiencia renal especialmente en el hombre.

El transporte tubular de los aminoácidos dibásicos en el cistinúrico homocigótico está alterada y conduce a la excreción urinaria de cistina, lisina, arginina y ornitina.^{83 84} Estos pacientes tienen además un defecto intestinal para transportar algunos de los aminoácidos dibásicos y la forma homocigótica puede subdividirse en tres variedades genéticas con anomalías urinarias iguales pero defectos intestinales diferentes.⁸⁵

Los cálculos de cistina son moderadamente radio-opacos en parte debido a su contenido en sulfuro y en parte debido a la densidad de la piedra sobre todo si esta es grande. Otra característica radiológica es una densidad

uniforme que habitualmente no se ve en otros cálculos. Aún cuando el diagnóstico casi siempre se establece, después de extraer quirúrgicamente alguno de estos cálculos, también se puede hacer con la prueba de nitroprusiato que identifica la presencia de cistina. La excreción en sujetos normales de cistina es de menos de 70 mg/día o de 19 mg/1 gramo de creatinina;⁸⁶ en las cistinurias la excreción oscila entre 100 y 1000 mg/24 horas y las piedras se forman en el grupo con más de 300 mg/24 horas. En los cistinúricos heterocigotos la orina contiene 100-300 mg/24 horas y a esta concentración el color que da el nitroprusiato es rosa mientras que en los de más concentración el color es rojo púrpura.

En todos estos pacientes hay que intentar como primera opción el tratamiento médico y dejar el tratamiento quirúrgico como segunda opción. Solo aquéllos pacientes cistinúricos que forman cálculos son candidatos a tratamiento, aún cuando a todos los pacientes con cistinuria debe sugerírseles que mantengan un volumen urinario elevado.⁸⁷ El pH urinario debe mantenerse lo más alcalino posible, arriba de 7.5 pH, esto aumenta la solubilidad de la cistina. Para deshacer los cálculos de cistina aparte de la alcalinización urinaria hay que inducir una diuresis arriba de 4 litros/24 horas.⁸⁷ Pacientes que excretan más de 2 gramos de cistina por día o que no pueden tomar grandes cantidades de alcalinos deben ser tratados con D-penicilamina, droga que presenta efectos colaterales indeseables,⁸⁷ pero que utilizada con cautela y a dosis bajas iniciales (150 mg/día) es muy útil en el control de la enfermedad. En Japón desarrollaron una nueva droga la Thiola (alfa-mercapto-propionilglicina);⁸⁷ que es capaz de fijar 1.56 veces más cistina que la penicilamina, se usa menos dosis y tiene menos efectos colaterales. Desafortunadamente es difícil de conseguir.

Litiasis por infección

Las piedras secundarias por infección están constituidas por struvita, sustancia primeramente identificada en el siglo 18 y compuesta de fosfato de amonio y magnesio ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$). Estas piedras también se les llama de infección o de triple fosfato. En la actuali-

dad se sabe que los cálculos por infección están constituidos por una mezcla de struvita y de carbonato de apatita ($Ca_{10} \cdot (PO_4)_6 \cdot CO_3$).⁸⁸ La presencia de struvita siempre implica la presencia de bacterias productoras de ureasa.⁸⁹ Los cálculos de struvita tienen además la característica de ramificarse, crecer y adoptar el típico aspecto coraliforme y tienden a introducirse hacia los sistemas colectores del riñón. La ureasa bacteriana hidroliza la urea y la transforma en amoníaco (NH_3 y CO_2) el amoníaco en la orina se hidroliza y forma hidróxido de amonio (NH_4OH) y el CO_2 se hidroliza en ácido carbónico y carbonato (HCO_3). La infección con bacterias ureolíticas produce en el fluido tubular y en la orina que emerge hacia la pelvis, una concentración elevada de amonio (NH_4) y de bicarbonato y un pH alcalino. Estas condiciones químicas favorecen la formación de cálculos de carbonato de apatita y de struvita. Todas las orinas normales están insaturadas con respecto a struvita, así que, el control de la infección disminuiría teóricamente la concentración de amonio y carbonato en la orina. Pero en la orina normal el carbonato de apatita puede estar en límites metastables, por lo tanto, para que una piedra infectada se disuelva depende más de la concentración de apatita y no de struvita.

Los proteus (*vulgaris*, *mirabilis*, *morgagnii*, *rettgeri*) poseen ureasa en un 92 a 99 por ciento de las cepas aisladas.⁸⁸ La *Klebsiella pneumoniae* fue ureasa positiva en un 64 por ciento, *Serratia marcescens* en 29 por ciento, *Serratia liquefaciens* en 5 por ciento y *Enterobacter aerogenes* en 2.6 por ciento. La *E. coli* y el *Citrobacter* no contenían ureasa.

Los gérmenes producen sobresaturación en el ambiente que los rodea, así que, los cristales de struvita tienden a formarse alrededor de racimos de bacterias. Como resultado, las bacterias se mantienen protegidas por un caparazón de cristales y nunca son arrastrados por la orina, es por esto, que cada fragmento de cálculo está infectado y puede producir proliferación bacteriana e infección de la orina. Fragmentos pequeños del gran cálculo coraliforme pueden anidarse en distintas porciones del tracto urinario y dar lugar a nuevos

focos de infección y de bacteriuria.

Es importante señalar que estas piedras se desarrollan habitualmente en pacientes con distintas formas de uropatía obstructiva y/u otras litiasis por cálculos de sales de calcio, ácido úrico o cistina que se pueden infectar y dar lugar a cálculos de struvita. Pacientes con vejigas paralíticas por lesión medular crónicamente infectadas están predispuestos a esta forma de litiasis.

La reacción del médico en presencia de un cálculo de gran tamaño es la cirugía. Griffith⁸⁸ estima que de 435 de estas operaciones hubo recurrencias en 118 casos (27%) dentro de los siguientes 6.3 años y la infección urinaria persistió después de la cirugía en 129 de los 315 casos o sea en el 41 por ciento. Una segunda pielolitotomía es más ardua que la primera y en cálculos coraliformes no tratados se requiere nefrectomía en el 50 por ciento.⁹⁰ Estas características son verdaderamente descorazonadoras.

El tratamiento anti infeccioso y las medidas conservadoras pueden ser mejores que el empleo de la cirugía en casos seleccionados, sobre todo aquéllos con un solo riñón.⁹¹ Cualquier trastorno metabólico subyacente debe ser tratado. El uso crónico de antibióticos con sensibilidad adecuada, aún cuando no controlen en un 100 por ciento la infección si reducen la cuenta bacteriana y pueden impedir el crecimiento del cálculo, como ha sido informado por algunos autores.⁹² En algunos casos se ha utilizado una opción intermedia, la irrigación de la pelvis y los cálices con soluciones a base de ácido cítrico que disuelven las piedras.⁹³ Este tratamiento tiene sus riesgos.

La ingestión de ácido acetohidroxámico que inhibe la ureasa bacteriana ha sido empleado con cierto éxito al impedir el crecimiento del cálculo.⁹⁴ Aún cuando este ácido puede producir crisis hemolíticas y cefalea, estas complicaciones no son comunes. Considero que a pesar de no ser producido por ninguna casa farmacéutica para su uso en humanos, los resultados preliminares justifican su ensayo clínico en condiciones controladas. □

Bibliografía

1. Boyce, W.H., Garvey, F.K. y Strawcutter, H.I. Incidence of urinary calculi among patients in general hospitals. *J.A.M.A.* 161: 1437, 1956
2. Timmermann, A. y col. A tentative map suggesting the possible role of urinary minerals for the formation of renal stones. In: *Renal Research Symposium*. Hodgkinson, A. y Nordin, B.E.C. Churchill Londres p. 273, 1969
3. Nordin, B.E.C., y Hodgkinson, A.: Urolithiasis. In Dock, W., y Snapper, I. (eds): *Advances in Internal Medicine*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1967 p. 1
4. Lagergren, C.: Biophysical investigations of urinary calculi. *Acta radiol. Scand. Suppl.* 133: 1, 1956
5. Melick, R.A. y Hanneman, P.H.: Clinical and Laboratory Studies of 207 consecutive patients in a Kidney stone clinic. *N. Engl. J. Med.* 259: 307, 1958
6. Prien, E.L.: Studies in Urolithiasis. *J. Urol.* 61: 821, 1949
7. Sutor, D.J., Wooley, S.E. y Illingworth Some aspects of the adult urinary stone problems. *Great Britain and Northern Ireland. B.J. Urol.* 146:5, 1974, 1974
8. Nacollas, G. The kinetics of crystal growth and renal stone-formation. In *Urolithiasis Research*. H. Fleisch, W.G. Robertson, L.H. Smith y W. Vahlensieck. Eds. Plenum Press, Nueva York, pp 5, 1976
9. Meyer, J.L. y Smith, L.H. Growth of calcium oxalate crystals. I. A Model for urinary stone growth. *Invest. Urol.* 13: 31, 1975
10. Robertson, W.G., Peacock, M., y Nordin, B.E.C. Activity products in stone forming and non-stone forming and non-stone forming urine. *Clin. Sci.* 34: 579, 1968
11. Pak, C.Y.C. Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: Calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J. Clin. Invest.* 48: 1914, 1969
12. Pak, C.Y.C., Hayashi, Y., Finalyson, B. y Chu, S.: Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate in urine: a comparison of tree methods. *J. Lab. Clin. Med.* 89: 891, 1977
13. Peña, J.C., Fishleder, S., Galván, P. y Herrera-Acosta, J. Bases fisicoquímicas de la formación de cálculos de oxalato de calcio, Medición del grado de saturación urinaria por medio del cociente de los productos de actividad (CPA). *Rev. Inv. Clin.* 33: 345, 1981
14. Pak, C.Y.C. Calcium urolithiasis. Pathogenesis. Diagnostic and Managment. Plenum Medical Book Co. Nueva York y Londres London. p. 5-36, 1978
15. Pak, C.Y.C. y Holt, K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine stone formers. *Metabolism* 25: 665, 1976
16. Pak, C.Y.C. y Arnold, L.H. Heterogeneous nucleation between urate, calcium, phosphate and calcium oxalate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 153: 83, 1976
17. Fleisch, H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int.* 13: 361, 1978
18. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 13: 418, 1978
19. Robertson, W.G., Knowles, F. y Peacock, M. Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallisation. In *Urolithiasis Research*. Eds. Fleisch, H. Robertson, W.G., Smith, L.H., and Vahlensieck, W. Nueva York y Londres: Plenum. p. 331-334, 1976
20. Sierra, R.I. Determinación de hormona paratiroidea sérica por el método de radioinmunoanálisis. Tesis Recepcional. México, 1979
21. Blacklock, N.J. The pattern of urolithiasis in the

- Royal Navy. In Hodgkinson, A., and Nordin, B.E.C. (eds): Renal stone research symposium. J.A. Churchill, Londres, p. 33, 1969
22. Coe, F.L., Parks, J.H. y Lindheimer, M.D. Nephrolithiasis during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 298: 324, 1978
 23. Coe, F.L. Calcium-uric acid nephrolithiasis. *Arch. Int. Med.* 138: 1090, 1978
 24. Coe, F.L., Parks, J.H. y Strauss, A.L. Accelerated nephrolithiasis. *J.A.M.A.* 244: 809, 1980
 25. Pyrah, L.N., Hodgkinson, A. y Anderson, C.K. Primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 53: 245, 1966
 26. Aurbach, G.D. y col. Hyperparathyroidism: recent studies. *Ann. Int. Med.* 79: 566, 1973
 27. Keating, F.R. The clinical problem of primary hyperparathyroidism. *Med. Clin. N. Am.* 54: 511, 1970
 28. Boonsba, C.E. y Jackson, C.E. Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis. *Am. Int. Med.* 63: 648, 1965
 29. Heath, H. III y col. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N. Engl. J. Med.* 302: 189, 1980
 30. Martin, I.J., y col. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N. Engl. J. Med.* 301: 1092, 1979
 31. Canterbury, J.M., Levey, G.S., y Reiss, E. Activation of renal cortical adenylate-cyclase by circulating immunoreactive parathyroid hormone fragments. *J. Clin. Invest.* 52: 524, 1973
 32. Peña, J.C., Guerrero, J., Quiroz, S. y Herrera-Acosta, J. Phosphaturic effect of parathyroid hormone in phosphate depleted man. In *Vitamin D Basic Research and its Clinical application*. Editors. A.W. Norman, K. Schaefer, D. Herrath, H.G., Grigoleit, J.W., Coburn, H.F. de Luca, E.B., Mawer, T. Suda Walter de Gruyter, Berlin, Nueva York, p. 325, 1979
 33. Norman, A.W. Vitamin D. The calcium homeostatic steroid hormone. *Academic Press.* pp. 280-284, 1979
 34. Hodgkinson, A. y Marshall, R.W. Changes in the composition of urinary tract stones. *Invest. Urol.* 13: 311, 1975
 35. Pak, C.Y.C. y Holt, K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism* 25: 665, 1976
 36. Fraser, P. y col. Further experience with discriminant functions on differential diagnosis of hypercalcemia. *Postgr. Med. J.* 52: 254, 1976
 37. Boyd, J.C., Lewis, J.W., Slatopolsky, E. y Ladenson, J.H. Parathyrin measured concurrently with free or total calcium in the differential diagnosis of hypercalcemia. *Clin. Chem.* 574, 1981
 38. Broadus, E.A. et al y col. Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. *J. Clin. Invest.* 60: 771, 1977
 39. Stewart, A.F., Horst, R., Deftos, L.J. y Broadus, A.E. Biochemical and clinical classification of patients with malignancy-associated hypercalcemia. In *Hormonal Control of Calcium Metabolism*. Eds. D.V. Cohn, R.V. Talmage and J.C. Mathews. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford pp 79, 1981
 40. Edis, A.J., Beahrs, O.H., y Van Heerden, J.A. "Conservative" versus "Liberal" approach to parathyroid neck exploration. *Surgery.* 82: 466, 1977
 41. Purnell, D.C., Scholz, D.A. y Beahrs, O.H.: Hyperparathyroidism due to single gland enlargement. Prospective post-operative study. *Arch. Surg.* 112: 369, 1977
 42. Brown, E.M. Set point for calcium. Its role in normal and abnormal secretion in *Hormonal Control of Calcium Metabolism*. Editors D.V. Cohn, R.V. Cohn, R.V. Talmage and J.L. Matthews. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford Pag. 35, 1981
 43. Flocks, R.H. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J.A.M.A.* 113: 1466, 1939
 44. Albright, F., Henneman, P., Benedict, P.H. y col. et al. Idiopathic hypercalciuria. *Proc. R. Soc. Med.* 46: 1077, 1953
 45. Peña, J.C., Fernández, A., Tamayo, J.A., Maycotte, P. y Herrera-Acosta, J. Las hipercalciurias, fisiopatología y criterios de clasificación. *Rev. Inv. Clin.* 32: 479, 1980
 46. Coe, F.L. y Kavalach, A.G. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis in patients with calcium nephrolithiasis. *N. Engl. J. Med.* 291: 1344, 1974
 47. Pak, C.Y.C. The hypercalciurias, *J. Clin. Invest.* 54: 387, 1974
 48. Edwards, N.A. y Hodgkinson, A.: Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin. Sci.* 29: 327, 1965
 49. Peacock, M. y Nordin, B.E.C. Tubular reabsorption of calcium in normal and hypercalciuric subjects. *J. Clin. Pathol.* 21: 355, 1968
 50. Parfitt, A.M., Higgins, B.A. y col. Metabolic studies in patients with hypercalciuria. *Clin. Sci.* 27: 463, 1964
 51. Shen, F.H., Baylink, D.J. y col. Increased serum 1,25 dihydroxycalciferol (1,25 di OHD₃) in patients with idiopathic hypercalciuria (IH). *Clin. Res.* 23: 423 A, 1975
 52. Caldas, D.A.E., Gray, R.W. y Lemann, J. Jr. The simultaneous measurement of vitamina D metabolites in plasma. Studies in healthy subjects and in patients with calcium nephrolithiasis. *J. Lab. Clin. Med.* 91: 840, 1978
 53. Zerwekh, J.E. y Pak, C.Y.C. Selective effect of thiazide therapy on serum 1 α , 25-dihydroxyvitamin D, and intestinal absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism* 29: 13, 1980
 54. Bordier, P., Rychewarth, A., Guerin, A. y Rasmussen, H. On the pathogenesis of the so-called idiopathic hypercalciuria. *Am. J. Med.* 63: 398, 1977
 55. Pak, C.Y.C., Della, C.S., y Bartter, F.C. Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate. *N. Engl. J. Med.* 190: 175, 1974
 56. Yendt, E.R. y Cohanin, M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int.* 13: 397, 1978
 57. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 13: 418, 1978
 58. Coe, F.L. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann. Int. Med.* 87: 404, 1977
 59. Robertson, W.G., Knowles, F. y Peacock, M. Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallization. *Urolithiasis research*. Eds. Fleisch, H. Robertson, W.G., Smith, L.H. and Vahlensieck, W. Plenum Press. London. Nueva York, p. 331, 1976
 60. Seldin, D.W. y Wilson, J.D. Renal tubular acidosis. In *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Eds. Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. y Frederickson, D.S. McGraw Hill, Nueva York. p. 1230, 1966
 61. Bauld, W.S., MacDonald, S.A. y Hill, M.C. Effect of renal tubular acidosis on calcium excretion. *Br. J. Urol.* 30: 285, 1958

Tema monográfico (concluye)

62. Baines, G.H., Barclay, J.A. y Cooke. Nephrocalcinosis associated with hiperchloremia and low plasma bicarbonate. *Q.J. Med.* 14: 113, 1945
63. Coe, F.L. y col. et al. Effects of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int.* 8: 262, 1975
64. Beck, N. y Webster, S.K. Effects of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization. *Am. J. Physiol.* 230: 127, 1976
65. Lee, S.W., Russell, J. y Avioli, L.V. 25-Hydroxy cholecalciferol conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science*, 195: 995, 1977
66. Simpson, D.P. Regulation of renal citrate metabolism by bicarbonate ion and pH: observations in tissue slices and mitochondria. *J. Clin. Invest.* 46: 225, 1967
67. Wilansky, D.C. y Schneiderman, C. Renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *N. Engl. J. Med.* 257, 399, 1957
68. Coe, F.L. y Parks, J.H. Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann. Int. Med.* 93: 60, 1980
69. Robertson, W.G., Peacock, M. y Nordin, B.E.C. Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone formers. *Clin. Sci.* 40: 365, 1971
70. Hodgkinson, A. Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal man and male patients with calcium oxalate kidney stones. *Clin. Sci. Molec. Med.* 46: 357, 1974
71. Williams, H.E. y Smith, L.H. Jr. Primary hyperoxaluria. In Stanbury, J.P., Wingarden, J.B. and Frederickson, D.S. (eds). *The metabolic basis of inherited diseases*. McGraw Hill, Book Co. Nueva York. p. 196, 1972
72. Hodgkinson, A. *Oxalic acid in biology and medicine*. Academic Press. London. Nueva York, San Francisco. pp. 213-251. 1977
73. Ettinger, B. Recent nephrolithiasis: natural history and effect of phosphate therapy. *Am. J. Med.* 61: 200, 1976
74. Smith, L.J., Thomas, N.C. y Arnaud, C.D. Orthophosphate therapy in calcium renal lithiasis. In *Urinary calculi*. (Eds) Cifuentes-Delatte, L., Rapado, A. and Hodgkinson, A. Karger Basel p. 188, 1973
75. Ettinger, B. y Kolb, F.O. Inorganic phosphate treatment of nephrolithiasis. *Am. J. Med.* 55: 32, 1973
76. Reiss, E., Canterbury, J. y col. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J. Clin. Invest.* 49:2146, 1970
77. Atsman, A., DeVries, A., y Frank, M.: *Uric Acid Lithiasis*. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1963
78. Yu, T.F., y Gutman, A.B.: Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann. Intern. Med.* 67: 1133, 1967
79. Coe, F.L., Strauss, A.L., Tembe, V., y Dun, S.L.: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 17: 662, 1980
80. DeVries, A., Frank, M., y Atsman, A.: Inherited Uric acid lithiasis. *Am. J. Med.* 33: 880, 1962
81. Crane, C., y Lassen, E.V.: The action of probenecid (P- di-N-propylsulphamyl) benzoic acid) on uric acid excretion and plasma uric acid level in normal human subjects. *Acta Pharmacol. (KBH)* 11: 295, 1955
82. Fox, I.H., Wyngaarden, J.B., y Kelly, W.N.: Depletion of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate in man, A. Newly observed effect of allopurinol. *N. Engl. J. Med.* 283: 1177, 1970
83. Dent, C.E., Senior, B., y Walshe, J.M.: The pathogenesis of cystinuria II. Polarographic studies of the metabolism of sulfur-containing amino acids. *J. Clin. Invest.* 33: 1266, 1954
84. Arrow, V.K., y and Westall, R.G.: Amino Acid clearance in cystinuria. *J. Physiol.* 142: 141, 1958
85. Thier, S.O., y Segal, S.: Cystinuria. In Stanbury, J.B. et al (eds): *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. McGraw-Hill Book Co. Nueva York, p. 1511, 1972
86. Crawhall, J.C., Purkiss, P., Watts, R.W.E., y Young, E.P.: The excretion of amino acids by cystinuric patients and their relatives. *Ann. Hum. Genet.* 33: 149, 1969
87. Rose, G.C. The medical treatment of renal lithiasis. In *urinary calculous disease*. Ed. J.E.A. Wickham. Churchill Livingstone, Edinburgh, Londres y Nueva York. Chapter 6 p. 117-144, 1979
88. Griffith, D.P., Gibson, J.R., Clinton, C., y Musher, D.M.: Acetohydroxamic acid: clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J. Urol.* 119: 1978
89. Chute, R. y Suby, H.I.: Prevalence and importance of urea-splitting bacterial infections of the urinary tract in the formation of calculi. *J. Urol.* 44:590, 1943
90. Wojewski, A., y Zajaczkowski, T.: The treatment of bilateral staghorn calculi of the kidneys. *Int. Urol. Nephrol.* 5: 249, 1974
91. Libertino, J.A., Newman, H.R., Lytten, B., y Weiss, R.M.: Staghorn calculi in solitary kidneys. *J. Urol.* 105: 753, 1971
92. Stamey, T.A.: *Urinary infections*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1972, p. 213
93. Jacobs, S.P. y Gittes, R.F.: Dissolution of residual renal calculi with hemiacidrin. *J. Urol.* 115: 2, 1976
94. Griffith, D.P., y Musher, D.M.: Acetohydroxamic acid: potential use in urinary infections caused by urea-splitting bacteria. *Urology* 5: 299, 1975