

Factores pronósticos metabólicos en pacientes con urolitiasis cálcica.

JUAN ALBERTO LANCINA MARTÍN, JAVIER RODRÍGUEZ-RIVERA GARCÍA, SERAFÍN NOVÁS CASTRO, CARMEN BARBUZANO SAFONT¹, MILAGROS DÍEZ VÁZQUEZ¹ Y MARCELINO GONZÁLEZ MARTÍN.

Servicio de Urología y Análisis Clínicos¹. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. Unidad de Litiasis y Litotricia Renal. La Coruña. España.

Resumen.- OBJETIVOS: Identificar diferencias significativas en las alteraciones metabólicas observadas en pacientes con litiasis urinaria cálcica monoepisódica y recurrente.

MÉTODOS: Desde agosto de 1993 a enero de 1999, se realizó una evaluación metabólica en régimen ambulatorio a 106 pacientes con litiasis cálcica monoepisódica, 49 varones y 57 mujeres, y a 394 pacientes con litiasis cálcica recurrente (170 con grado leve y 224 con grado severo), 177 varones y 217 mujeres. El paciente colecciona la orina de 24 horas los días 2º y 3º después de una dieta hipocálcica (400 mg/d calcio), donde se determina el volumen total, calcio, fosfato, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, oxalato, magnesio y citrato. Al 4º día se extrae una muestra de sangre venosa para analizar creatinina, calcio, fosfato, ácido úrico, sodio, potasio y magnesio. En una muestra de orina se determina densidad, pH y amonio. El paciente luego toma 1 g de calcio elemental y colecciona orina durante un periodo de 4 horas para determinar calcio y creatinina

RESULTADOS: En los pacientes con litiasis recurrente se observó mayor frecuencia de hipercalciuria ($p < 0,05$)

y pH de orina alcalino ($p < 0,05$), eliminando por la orina más calcio ($p < 0,05$) que los pacientes con un solo episodio litiásico. Los pacientes con litiasis recurrente tienen su primer episodio litiásico a menor edad ($p < 0,001$) que los pacientes con litiasis monoepisódica. La hipercalciuria se observó en 36,9% de monoepisódicos, 41,7% de recurrentes leves y 51,4% de recurrentes severos. El pH de orina alcalino se observó en 3,5% de recurrentes leves y en 3,6% de recurrentes severos por ningún caso en monoepisódicos. El nivel de calcio en orina de 24 horas fue de 169 ± 82 mg en monoepisódicos, 183 ± 89 mg en recurrentes leves y 192 ± 98 mg en recurrentes severos. La edad media del primer episodio litiásico fue de 43,7 años en los monoepisódicos, 40,4 años en los recurrentes leves y 34,6 en los recurrentes severos.

CONCLUSIONES: Los pacientes con litiasis cálcica que tienen altos niveles de calcio en orina o pH de orina alcalino están relacionados con una alta tasa de recidivas y por tanto requieren de una vigilancia clínica continua con terapia médica selectiva si fuera necesario para prevenir la aparición de nuevos episodios litiásicos.

Palabras clave: Litiasis urinaria. Metabolismo. Factores de riesgo. Recurrencia.

Summary.- OBJECTIVE: To identify significant differences in the metabolic changes observed in patients with single and those with recurrent episodes of calcium urinary lithiasis.

METHODS: From August 1993 to January 1999, outpatient metabolic evaluation was performed on 106 patients (49 males, 57 females) with a single episode of calcium urinary lithiasis and 394 patients (177 males, 217 females) with recurrent calcium urinary lithiasis (170 mild and 224 severe). 24-hour urine was collected by the

Correspondencia

Juan Alberto Lancina Martín
Avda. General Sanjurjo, 24 - 5
15006 La Coruña.
España.
e-mail: lancina@teleline.es

patient on days 2 and 3 after a low calcium diet (400 mg/day calcium) and total volume, calcium, phosphate, uric acid, creatinine, sodium, potassium, oxalate, magnesium and citrate were determined. On day 4 a blood sample was obtained to analyze creatinine, calcium, phosphate, uric acid, sodium, potassium and magnesium. Density, pH and ammonium were analyzed in a urine sample. Then the patient received 1 g basic calcium and urine was collected during a 4-h period to determine calcium and creatinine levels.

RESULTS: In the patients with recurrent lithiasis showed a higher frequency of hypercalciuria ($p < 0.05$), an alkaline urinary pH ($p < 0.05$) and higher urinary calcium ($p < 0.05$) than patients with a single episode of lithiasis. Patients with recurrent lithiasis were younger when they had their first episode ($p < 0.001$) than the patients with a single episode of lithiasis. Hypercalciuria was found in 36.9% of the patients with a single episode, 41.7% in patients with mild and 51.4% in patients with severe recurrent lithiasis. Alkaline urinary pH was found in 3.5% of patients with mild recurrent and 3.6% of those with severe recurrent lithiasis and in none of the patients with a single episode. 24-h urinary calcium was 169 ± 83 mg in patients with a single episode, 183 ± 89 mg in those with mild recurrent and 192 ± 98 in those with severe recurrent lithiasis. The mean age at the time of the first episode of lithiasis was 43.7 years for those with a single episode, 40.4 years for those with mild recurrent and 34.6 for those with severe recurrent lithiasis.

CONCLUSIONS: Patients with calcium urinary lithiasis with high urinary calcium levels or alkaline urinary pH are related with a higher rate of recurrence and therefore require regular clinical monitoring and selective medical therapy if necessary to prevent new episodes of lithiasis.

Keywords: Urinary lithiasis. Metabolism. Risk factors. Recurrence.

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una enfermedad conocida desde tiempos remotos y de frecuente presentación, con una prevalencia en los países industrializados del 4 al 8% de la población general y una incidencia anual tan alta como un 0,10 al 0,31% (1, 2), estimándose un riesgo de padecer litiasis del 20% en varones adultos y de un 5-10% para mujeres adultas (3), con un pico de máxima frecuencia entre los 30 y 40 años en la edad de comienzo de la enfermedad. Se observa un porcentaje de recurrencias tan alto como un 50% a los 5 años, un

60% a los 8 años y de hasta un 70% en plazos mayores de tiempo (4). En EE.UU. la urolitiasis supone el 0,9% de todos los ingresos hospitalarios con una estancia media de 3 días. En España se encuentra una frecuencia de 24 pacientes hospitalizados por litiasis cada 10.000 habitantes, representando el 40% de los pacientes ingresados en el Servicio de Urología procedentes de urgencias y el 6,6% del total de los pacientes que están hospitalizados (5).

La litiasis urinaria puede ser considerada una enfermedad crónica que evoluciona por fases de actividad clínica de frecuencia variable, provocando malestar en el paciente y una merma en su calidad de vida y, al mismo tiempo, genera un coste elevado al precisar el paciente cuidados médicos repetidos. En la urolitiasis han sido reconocidos una serie de factores epidemiológicos favorecedores de la formación de cálculos. Sobre muchos de estos factores se puede influir mediante campañas de divulgación y educación sanitaria. Actualmente tenemos la posibilidad de estudiar una serie de trastornos metabólicos litogénicos por medio del estudio metabólico-mineral y el análisis del cálculo, descubriéndose factores causales en un 80-90% de los pacientes (3). Un 75% de los cálculos son de composición cálcica y se reconocen como factores de riesgo metabólico la hipercalciuria, hiperparatiroidismo primario, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia, hipomagnesuria, cambios en el pH urinario y baja ingesta de líquidos.

Los progresos conseguidos en los últimos años en el tratamiento de la litiasis urinaria, con la introducción de los procedimientos endourológicos y la litotricia extracorpórea por ondas de choque, ha supuesto un cambio radical en el abordaje terapéutico de esta patología, consiguiendo una gran eficacia con una significativa menor morbilidad, mejor tolerancia y una reducción considerable de la convalecencia. Sin embargo, el impacto causado por estas nuevas modalidades terapéuticas ha supuesto una desviación de la atención sobre la necesidad de evaluar los factores de riesgo implicados en la formación de los cálculos con el fin de establecer medidas profilácticas para evitar la recidiva litiasica. La profilaxis médica es posible y es eficaz como asimismo es significativamente menos costosa que cualquier otra terapéutica de intervención sobre el cálculo y, desde luego, supone un beneficio real para el enfermo porque le evita el sufrimiento de un cólico nefrítico y de un posible tratamiento activo. El cálculo no es más que la expresión final de un trastorno subyacente: hiperexcreción urinaria de sus-

tancias cristalizables, déficits de inhibidores de la cristalización, cambios en el pH de la orina, presencia de nucleantes heterogéneos, infecciones urinarias por gérmenes ureolíticos, zonas de urodinámica reducida o alteración del urotelio de la vía urinaria. El desconocimiento y, por tanto, la no resolución de estos factores litogénicos nos conducirán, en muchos casos, a una indeseable recidiva. Los avances producidos en los últimos años nos han permitido controlar médicamente estos disturbios metabólicos en la mayoría de los pacientes, muchas veces con simples recomendaciones higiénico-dietéticas. Con programas de profilaxis médica se ha podido reducir considerablemente la recurrencia hasta un nivel por debajo del 25% a largo plazo (6).

La reducción de nuevos episodios litiasicos supone un beneficio incuestionable para estos pacientes, pero cabe también preguntarse si estos programas de profilaxis médica deben proponerse a todos los pacientes de forma indiscriminada o quizás a un reducido grupo con marcada tendencia a la recidiva. Se sabe que, con simples medidas higiénico-dietéticas, hasta un 60% de pacientes con litiasis cálcica idiopática no forman nunca un nuevo cálculo después del primer episodio (*the stone clinic effect*) (7). Por tanto, resulta del todo beneficioso poder reconocer aquellos factores metabólicos que están especialmente relacionados con una evolución clínica maligna de la litiasis. De esta forma, nos permitiría seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a una vigilancia especial bajo un programa de profilaxis médica selectiva. Con ello conseguiríamos frenar la tendencia a la recurrencia, mejorando, por tanto, el estado de salubridad de estos pacientes y reduciendo, de forma notable, los costes que ocasionan las intervenciones médicas por atención en cada episodio litiasico (8).

La litiasis urinaria tiene una evolución variable, en unos pacientes existe una marcada tendencia a la recurrencia y en otros prolongados periodos de inactividad litiasica. Entonces surge la siguiente pregunta: ¿Es posible establecer perfiles de comportamiento clínico de la enfermedad para poder predecir la posibilidad de recidiva litiasica en un paciente determinado?. Encontrar una respuesta adecuada a esta pregunta tendría unos beneficios incuestionables. Por una parte tendríamos la posibilidad de establecer un pronóstico de la enfermedad en cada paciente y, de esta forma, seleccionar aquellos que precisen de un seguimiento más continuado y de la adopción de medidas profilácticas selectivas que permitan interrumpir la evolución

maligna de la enfermedad. Si bien han sido ampliamente estudiados por varios autores los factores de riesgo relacionados con la formación de cálculos urinarios, sin embargo no ha sido bien establecido cuál es el rol de cada uno de estos factores respecto al comportamiento evolutivo de la enfermedad. En el presente trabajo estudiamos la relación que existe entre el grado de severidad clínica en pacientes con litiasis urinaria cálcica y los factores metabólicos de riesgo litogénico implicados en cada paciente para determinar el papel que tiene cada trastorno metabólico en la evolución clínica de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el período de tiempo comprendido entre Agosto de 1993 y Enero de 1999 fueron sometidos a estudio metabólico-mineral 500 pacientes con litiasis urinaria cálcica, 226 varones (45,2%) y 274 mujeres (54,8%) con una edad media de 47,4 años y un rango de 75 a 20 años. Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes de ambos sexos con edad entre 20 y 75 años, pacientes con al menos un episodio de litiasis cálcica (cálculos de oxalato y/o fosfato cálcico) basando la composición del cálculo en criterios analíticos y/o clínicos y la realización del estudio metabólico-mineral bajo el entorno del programa informático *Emusys* siguiendo siempre la misma metodología. Los criterios de exclusión considerados fueron: errores metodológicos en cualquier fase del estudio metabólico-mineral, pacientes con insuficiencia renal (creatinina

TABLA I

GRUPOS DE LITIÁSICOS SEGÚN EL GRADO DE SEVERIDAD CLÍNICA DE LA LITIASIS

	Total	Sexo		Edad (años)	
		Varón	Mujer	Media	Rango
SCM	106	49	57	43,8	68-20
SCL	170	75	95	46,8	75-20
SCS	224	102	122	49,5	75-20

SCM: Litiásicos monoepisódicos. SCL: Litiásicos recurrentes leves. SCS: Litiásicos recurrentes severos.

sérica superior a 1,5 mg%), pacientes sometidos a tratamientos reductores de la litogénesis urinaria en los últimos 6 meses, presencia de infección urinaria en el momento del estudio metabólico-mineral, cálculos de tamaño superior a 30 mm. de diámetro mayor, presencia de alteraciones morfofuncionales de la vía urinaria de carácter litogénico (tanto congénitas como adquiridas), presencia de cuerpos extraños en vía urinaria, pacientes con antecedentes de cirugía reconstructiva del aparato urinario, cirugía con derivaciones urinarias (internas o externas) o trasplante renal.

Según la severidad en la evolución clínica de la litiasis en cada paciente se dividieron en tres grupos pacientes de severidad clínica mínima (SCM), leve (SCL) y severa (SCS) (Tabla I). Los criterios seguidos para el grado de SCM fueron el haber padecido un solo episodio litiásico con cálculo único (unilateral). En esta serie de pacientes, en 42 la litiasis afectaba a la unidad renal derecha, 58 a la unidad renal izquierda y desconocida en 6. Los cálculos se localizaban en los cálices en 34 casos, en la pelvis en 15, en el uréter en 46 y desconocida en 11. El tamaño de los cálculos era inferior a 10 mm. de diámetro máximo en 67 casos, entre 10 y 20 mm. en 28, superior a 20 mm. en 7 y desconocido en 4. El tratamiento que recibieron estos pacientes fue litotricia extracorpórea por ondas de choque en 59 y cirugía endoscópica/abierta en 8. El cálculo fue emitido de forma espontánea en 26 pacientes y se decidió seguimiento expectante en 13. Además se realizaron maniobras auxiliares (nefrostomía percutánea y/o cateterismo ureteral) en 12 pacientes.

Los criterios seguidos para el grado de SCL fueron el haber padecido de 2 a 3 episodios litiásicos. y/o tener cálculos múltiples (de 2 a 4 cálculos), de localización uni o bilateral. En esta serie de pacientes la litiasis era unilateral en 134 casos, bilateral en 33 y desconocida en 3. De los pacientes con litiasis unilateral, 68 afectaban a la unidad renal derecha y 66 a la unidad renal izquierda. El número de cálculos fue único en 90 casos y múltiple en 44. Los cálculos se localizaban en los cálices en 94 casos, en la pelvis en 22, en el uréter en 57 y desconocida en 26. El tamaño de los cálculos era inferior a 10 mm de diámetro máximo en 118 casos, entre 10 y 20 mm en 46, superior a 20 mm en 3 y desconocido en 3. El tratamiento que recibieron estos pacientes fue litotricia extracorpórea por ondas de choque en 82 y cirugía endoscópica/abierta en 7. El cálculo fue emitido de forma espontánea en 52 pacientes y se decidió seguimiento expectante en 29.

Además se realizaron maniobras auxiliares (nefrostomía percutánea y/o cateterismo ureteral) en 12 pacientes.

Los criterios seguidos para el grado de SCS fueron el haber padecido más de 3 episodios litiásicos y/o tener cálculos múltiples (más de 4 cálculos), de localización uni o bilateral. En esta serie de pacientes la litiasis era unilateral en 121 casos, bilateral en 97 y desconocida en 6. De los pacientes con litiasis unilateral, 61 afectaban a la unidad renal derecha y 60 a la unidad renal izquierda. El número de cálculos fue único en 78 casos y múltiple en 43. Los cálculos se localizaban en los cálices en 163 casos, en la pelvis en 26, en el uréter en 48 y desconocida en 18. El tamaño de los cálculos era inferior a 10 mm de diámetro máximo en 160 casos, entre 10 y 20 mm en 46, superior a 20 mm en 12 y desconocido en 6. El tratamiento que recibieron estos pacientes fue litotricia extracorpórea por ondas de choque en 129 y cirugía endoscópica/abierta en 8. El cálculo fue emitido de forma espontánea en 38 pacientes y se decidió seguimiento expectante en 49. Además se realizaron maniobras auxiliares (nefrostomía percutánea y/o cateterismo ureteral) en 12 pacientes.

El proceso de estudio metabólico-mineral evoluciona de forma fásica, de acuerdo a un protocolo establecido en régimen completamente ambulatorio que hemos descrito en otras publicaciones (9). La progresión de cada fase del estudio se aplica en aquellos casos que sea preciso ampliar la información para llegar al diagnóstico de acuerdo a los resultados de la fase previa. Todo este estudio se encuentra bajo un soporte informático (*Emusys*). En la fase inicial se le pide al paciente que siga durante 3 días una dieta hipocálcica (400 mg de calcio) libre en purinas. El paciente deberá ir coleccionado la orina formada en 24 horas durante el segundo y tercer día desde el comienzo de la dieta hipocálcica. Un frasco de recolección contiene 20 ml de ácido clorhídrico fumante al 37%. Se pide al paciente que ingiera una cantidad similar de agua durante los dos días de recogida. Al cuarto día de comenzada la dieta hipocálcica, se le practica al paciente una extracción de sangre en ayunas y se recoge orina fresca recién emitida acude. Una vez centrifugada la muestra de sangre, en una alícuota se procede a la determinación de forma automatizada en un autoanalizador Technicon RA-2000 de creatinina, ácido úrico, calcio, fosfato y magnesio. En otra alícuota se determinan con un aparato de electrodos selectivos el sodio, potasio, cloro y carbónico total. Con la

orina fresca recogida, en una muestra se determinan pH, densidad, acidez titulable, amonio y estudio del sedimento, y otra muestra se envía al laboratorio de Microbiología para examen bacteriológico.

En cuanto a las orinas recogidas durante 24 horas, se anota el volumen total de orina emitida. En la muestra de orina con el frasco acidificado se determina calcio, fosfato, oxalato, magnesio y citrato, mientras que en la muestra de orina del frasco sin acidificar se determina creatinina, sodio, potasio, cloro y ácido úrico. Los métodos analíticos empleados en estas determinaciones son los mismos que los referidos para las muestras de sangre, excepto para la determinación del citrato que se realiza de forma manual mediante el método enzimático de la citrato liasa (reactivo de Boehringer Mannheim). El magnesio se determina con el método colorimétrico de la calmagita sin desproteinización (reactivo de BioMérieux Mg-Kit) y el oxalato con el método enzimático de la oxalato oxidasa-peroxidasa (reactivo de Sigma Diagnostics Oxalate). El mismo día que el paciente acude al laboratorio, y una vez que se ha hecho la extracción sanguínea y se ha recogido orina recién emitida, se le somete a una prueba de sobrecarga oral de calcio (1 g) recogiendo la orina formada durante las siguientes 4 horas, tras recomendarle una ingesta de 500-1.000 ml de agua durante ese período, donde se anota el volumen de orina emitido y se determina calcio y creatinina.

Tras el registro de estas determinaciones en sangre, orina recién emitida y orina de 24 horas postdieta hipocálcica y orina de 4 horas postsobrecarga cálcica, se procede al cálculo de una serie de indicadores y cocientes que el programa informático *Emusys* ejecuta automáticamente facilitando enormemente el trabajo del laboratorio. En orina de 24 horas se calcula la excreción de creatinina, calcio, calcio/Kg de peso, fosfato, oxalato, ácido úrico, magnesio, citrato, sodio, potasio y cloro; aclaramiento de creatinina y de ácido úrico; reabsorción tubular de calcio y de fosfato; cociente calcio / creatinina, fosfato / creatinina, oxalato / creatinina, ácido úrico / creatinina, citrato / creatinina, magnesio / creatinina, sodio / creatinina, potasio / creatinina y cloro / creatinina. En orina de 4 horas se calcula excreción de creatinina y de calcio, cociente calcio/creatinina y aclaramiento de creatinina.

Las alteraciones metabólicas consideradas son la hipercalcemia (hombres: >300 mg/d, mujeres: >250 mg/d), hiperocalcemia (>45 mg/d), hiperuricemia (>800 mg/d), hipocitratemia (<320 mg/d), hipomagnesemia (<35 mg/d), bajo volumen de orina (<1.200 ml/d),

cambios en el pH urinario y acidosis tubular renal distal. La hipercalcemia puede ser absorbiva, renal y resorptiva. La hipercalcemia absorbiva se divide en tipo I, II o III de Pak. La hipercalcemia resorptiva puede ser secundaria a hiperparatiroidismo primario o de otro origen. La hiperocalcemia se divide en absorbiva y endógena. La hiperuricemia absorbiva puede ser dietética o entérica. La hiperuricosuria se divide en los tipos entero-renal y endógena. Los cambios del pH de orina pueden ser de tendencia ácida (<5,3) o de tendencia alcalina (>6,0). Los criterios seguidos para el diagnóstico de estas alteraciones metabólicas han sido expuestas en otra publicación (9).

Las variables a medir y comparar entre los grupos de estudio (SCM, SCL y SCS) son categóricas y continuas. Las variables categóricas son la presencia o no de antecedentes familiares de litiasis y de algún tipo de las alteraciones metabólicas referidas. Las variables continuas son la edad de presentación del primer episodio litiasico y los parámetros bioquímicos séricos y urinarios descritos. Para el tratamiento estadístico de los datos se emplea el programa informático *SPSS*. Para comparar las frecuencias de las distintas variables categóricas entre los grupos de estudio se aplica la prueba del *Ji-cuadrado* (C^2), considerando el *p*-valor de Pearson y el *p*-valor de la razón de verosimilitud. En el caso de tablas 2x2, si el número total de observaciones en la muestra es grande se aplica una corrección por continuidad (corrección de Yates) y cuando el tamaño muestral es pequeño se aplica la prueba exacta de Fisher. Para comparar los valores de las distintas variables continuas entre los grupos de estudio se aplica el análisis de la varianza de un factor (ANOVA-Oneway). Si se detectan, con este test, diferencias significativas entre algunas de las variables numéricas se aplica la prueba de Scheffé para averiguar en cuáles grupos del estudio se daban esas diferencias. Cuando se detecta significación estadística al comparar las variables de los grupos de estudio se expresa por *p*-valor de $p < 0,05$, $p < 0,01$ o $p < 0,001$. En caso de no encontrar diferencias significativas se expresa por NS.

RESULTADOS

El 20,0% de los pacientes del grupo SCM, el 34,6% del grupo SCL y el 34,7% del grupo SCS refirieron tener parientes próximos que habían tenido o tenían urolitiasis, no siendo estadísticamente significativa la diferencia en la frecuencia.

TABLA II

ALTERACIONES METABÓLICAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE LITIÁSICOS

	SCM	SCL	SCS	P (χ^2)
Hipercalciuria	36,9%	41,7%	51,4%	<0,05
Hiperoxaluria	18,8%	18,9%	12,5%	NS
Hiperuricosuria	25,5%	28,2%	19,2%	NS
Hipocitraturia	8,5%	7,6%	10,7%	NS
Hipomagnesuria	4,7%	4,1%	5,4%	NS
pH ácido	33,0%	28,2%	25,0%	NS
pH alcalino	0,0%	3,5%	3,6%	<0,05
ATR distal	7,5%	8,8%	7,1%	NS
Baja diuresis	2,8%	8,8%	7,1%	NS
Normal	18,9%	14,7%	18,3%	NS

SCM: Litiásicos monoepisódicos. SCL: Litiásicos recurrentes leves. SCG: Litiásicos recurrentes severos. ATR distal: Acidosis tubular renal distal. P (χ^2): p valor para Ji-cuadrado

En la Tabla II se muestra el porcentaje de alteraciones metabólicas en el total de pacientes litiásicos de los grupos SCM, SCL y SCS. Algunos pacientes tienen más de una alteración. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en la hipercalciuria ($p < 0,05$) con mayor porcentaje de casos en el grupo SCS (51,4%) que en el grupo SCL (41,7%) y SCM (36,9%), y en el pH alcalino ($p < 0,05$) con predominio en el grupo de SCS (3,6%) y SCL (3,5%) con respecto al grupo SCM (no se registró ningún caso). Según muestra la Tabla III, dentro de las hipercalciurias se observaron diferencias significativas en los tipos renal ($p < 0,05$), con una frecuencia del 5,4% en el grupo SCS contra el 2,0% del grupo SCM y el 1,2% del grupo SCL, y en la resortiva ($p < 0,01$) con predominio también en el grupo SCS (9,8%) contra el 5,3% del grupo SCL y el 1,9% del grupo SCM. Asimismo, dentro del tipo resortiva, se observaron diferencias en la forma hiperparatiroidismo primario ($p < 0,05$), con predominio en el grupo SCS (5,8%) contra el 1,9% del grupo SCM y el 1,2% del grupo SCL, y en las otras formas de hipercalciuria resortiva ($p < 0,05$) con una frecuencia de 4,1% en el grupo SCL y de 4,0% en el grupo SCS (4,0%) contra ningún caso en el grupo SCM. No hubo

diferencias significativas en la hipercalciuria absorptiva ni sus diferentes formas. Asimismo, tampoco se observaron diferencias en la hiperoxaluria ni en sus tipos, en la hiperuricosuria ni en sus tipos, ni en la hipocitraturia, hipomagnesuria, pH alcalino, acidosis tubular renal distal ni en el bajo volumen de orina.

De acuerdo al sexo de los pacientes, en los hombres se encontraron diferencias en la hipercalciuria ($p < 0,05$) con una frecuencia de 51,0% en el grupo SCS frente al 38,8% del grupo SCM y al 32,0% del grupo SCL. Dentro de las hipercalciurias, existían diferencias en el tipo renal ($p < 0,05$), con predominio en el grupo de SCS (3,9%) frente a ningún caso en el grupo SCL y SCM, y en el tipo resortiva ($p < 0,05$) con predominio también en el grupo SCS (6,9%) frente al 2,7% del grupo SCL y ningún caso en el grupo SCM. En las mujeres se encontraron diferencias en el bajo volumen de orina ($p < 0,05$), con una frecuencia de 11,5% en el grupo SCS y de 10,5% en el grupo SCL frente al 1,8% del grupo SCM. Dentro de las hipercalciurias, se encontraron también diferencias en las formas hiperparatiroidismo primario ($p < 0,05$), con predominio en el grupo SCS (8,2%) frente al 3,5% del grupo SCM y al 1,1% del grupo SCM, y en las otras formas

TABLA III

SUBTIPOS DE ALTERACIONES METABÓLICAS EN LOS GRUPOS DE LITIÁSICOS

	SCM	SCL	SCS	P (χ^2)
Hiper calciuria absorptiva	33,0%	35,2%	36,2%	NS
Tipo I	9,4%	8,2%	10,3%	NS
Tipo II	17,0%	22,9%	17,9%	NS
Tipo III	6,6%	4,1%	8,0%	NS
Hiper calciuria renal	2,0%	1,2%	5,4%	<0,05
Hiper calciuria resorptiva	1,9%	5,3%	9,8%	<0,01
HPTP	1,9%	1,2%	5,8%	<0,05
Otros tipos	0,0%	4,1%	4,0%	<0,05
Hiper oxaluria absorptiva	11,3%	11,8%	7,6%	NS
Dietética	11,3%	11,2%	7,6%	NS
Entérica	0,0%	0,6%	0,0%	NS
Hiper oxaluria endógena	7,5%	7,1%	4,9%	NS
Hiper uricosuria entero-renal	23,6%	24,7%	17,0%	NS
Hiper uricosuria endógena	1,9%	3,5%	2,2%	NS

SCM: Litiásicos monoepisódicos. SCL: Litiásicos recurrentes leves. SCS: Litiásicos recurrentes severos. HPTP: Hiperparatiroidismo primario. P (χ^2): p valor para Ji-cuadrado

de hiper calciuria resorptiva con predominio en el grupo SCL (6,3%) y SCS (4,3%) frente a ningún caso en el grupo SCM.

En cuanto a la edad media de presentación del primer episodio litiásico se encuentran diferencias significativas ($p < 0,001$) entre el grupo SCS (34,6 años de media) y SCL (40,4 años de media) y SCM (43,7 años de media) respectivamente. Sin embargo, no existen diferencias entre el grupo SCM y SCL.

En la Tabla IV se muestran los valores de los parámetros bioquímicos que fueron observados entre los tres grupos de pacientes litiásicos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pH urinario ($p < 0,05$), con menor valor en el grupo SCM (5,4 contra 5,6 de los otros grupos), en la excreción urinaria de calcio en 24 horas ($p < 0,05$), con valores más elevados en el grupo SCS (192 contra 183 y 169 del grupo SCL y SCM respectivamente), en la excreción urinaria de calcio por Kg de peso y día ($p < 0,05$), con mayor valor también en el grupo SCS (2,9 contra 2,6 y 2,3 del grupo SCL y SCM respectivamente), en

la reabsorción tubular de calcio ($p < 0,05$), con menor valor en el grupo SCS y SCL (98,0 contra 98,3 del grupo SCM). y, finalmente, en el cociente magnesio / creatinina ($p < 0,05$) con nivel más bajo en el grupo SCS y SCM (0,07 contra 0,08 del grupo SCL). No se encontraron diferencias en los otros parámetros bioquímicos estudiados.

De acuerdo al sexo, en los hombres no se encontraron diferencias en ningún parámetro bioquímico. En las mujeres se encontraron diferencias en la excreción urinaria de calcio en 24 horas ($p < 0,05$), con nivel superior en el grupo SCL y SCS (186 y 183 respectivamente contra 157 del grupo SCM), en el cociente calcio / creatinina ($p < 0,05$), con mayor valor en el grupo SCL y SCS (0,18 y 0,17 respectivamente contra 0,15 del grupo SCM), en la reabsorción tubular de calcio ($p < 0,05$), con menor valor en el grupo SCL y SCS (97,9 y 98,0 respectivamente contra 98,2 del grupo SCM) y en el cociente magnesio / creatinina ($p < 0,05$) con nivel inferior en el grupo SCS (0,07 contra 0,08 y 0,09 del grupo SCM y SCL respectivamente).

DISCUSIÓN

La historia natural de la enfermedad litiasica aún no ha sido bien establecida. Son pocas las series publicadas sobre la frecuencia de alteraciones metabólicas observadas en pacientes con litiasis recurrente y con litiasis monoepisódica. El hiperparatiroidismo primario supone un factor de riesgo considerable para la recidiva al punto de que los pacientes con litiasis y esta endocrinopatía en el momento del diagnóstico tienen un 50% de posibilidades de tener un episodio litiasico en el futuro, consiguiéndose reducir significativamente la formación de nuevos cálculos en estos pacientes después de practicar la paratiroidectomía, aunque exis-

ten algunas discrepancias en estos resultados. Robertson y col (10) comprueban que los pacientes con hiperoxaluria tienen mayor frecuencia de cristaluria de oxalato cálcico que aquellos con hipercalcemia llegando a la conclusión de que la concentración de oxalato en la orina es uno de los factores más determinantes para la solubilidad del oxalato cálcico. Con una sobrecarga oral de oxalato consiguen provocar la formación de un mayor número de cristales de oxalato cálcico que con una sobrecarga oral de calcio, incluso en sujetos sanos. El número de episodios litiasicos dependería más directamente del nivel de oxalato urinario que del calcio. Luego, cualquier incremento del oxalato urinario es un factor crítico para la crista-

TABLA IV

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN ORINA EN LOS GRUPOS DE LITIÁSICOS

	SCM	SCL	SCS	P ANOVA
Diuresis, ml/24 h	1995±466	1943±554	1917±420	NS
pH	5,4±0,5	5,6±0,7	5,6±0,6	<0,05
Calcio, mg/24 h	169±82	183±89	192±98	<0,05
Calcio, mg/Kg peso/d	2,3±1,0	2,6±0,9	2,9±1,5	<0,05
Calcio/Creatinina	0,14±0,06	0,15±0,08	0,16±0,08	NS
RTCa	98,3±0,9	98,0±1,0	98,0±1,0	<0,05
Fosfato, mg/24 h	875±367	867±27	882±371	NS
Fosfato/Creatinina	0,74±0,30	0,74±0,33	0,72±0,28	NS
RTP	77,3±11,5	77,3±11,9	76,4±10,9	NS
Oxalato, mg/24 h	32,4±17,3	33,9±17,1	31,3±16,2	NS
Oxalato/Creatinina	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	NS
Ácido úrico, mg/24 h	653±251	652±274	610±229	NS
Ácido úrico/Creatinina	0,54±0,16	0,53±0,18	0,51±0,18	NS
Cau, ml/minuto	10,5±4,4	10,6±5,3	10,1±5,1	NS
Citrato, mg/24 h	641±256	649±261	611±268	NS
Citrato/Creatinina	0,56±0,27	0,57±0,29	0,52±0,25	NS
Magnesio, mg/24 h	89,2±37,0	93,7±36,5	88,2±40,6	NS
Magnesio/Creatinina	0,07±0,03	0,08±0,03	0,07±0,03	<0,05

Valores expresados como media y desviación estándar

SCM: Litiásicos monoepisódicos. SCL: Litiásicos recurrentes leves. SCS: Litiásicos recurrentes severos.

RTCa: Reabsorción tubular de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfato. Cau: Aclaramiento de ácido úrico.

P ANOVA: p valor para análisis de la varianza de un factor.

lización del oxalato cálcico. Algunos autores reportan que los pacientes litíasicos con hiperuricosuria tienen mayor tasa de recurrencias que los que tienen otras alteraciones metabólicas, precisando de mayor número de tratamientos intervencionistas por su litiasis. Ettinger (11), en un estudio con 190 pacientes con litiasis cálcica, encuentra que el porcentaje anual de recurrencias es mayor para los que tienen hiperuricosuria (20%) que hipercalciuria (15%), pero sin significación estadística, y tampoco encuentra aumento de la frecuencia en el número de intervenciones por litiasis entre estos dos grupos.

Cupisti y col (12) comparan un grupo de 73 pacientes varones adultos con litiasis cálcica (51 recurrentes y 22 monoepisódicos) y 20 varones adultos normales como grupo control, observando hipercalciuria en 31,4%, 27,6% y 10% respectivamente, hiperoxaluria en 7,8% de recurrentes y ningún caso en monoepisódicos ni en el grupo control, hiperuricosuria en 19,6%, 9% y 10% respectivamente, e hipocitraturia en 31,4% de recurrentes, 4,5% de monoepisódicos y en ningún caso del grupo control. De acuerdo a estos resultados, la hipocitraturia es más frecuente, de forma significativa, en el grupo de pacientes recurrentes respecto al grupo de monoepisódicos. La hipomagnesuria no ha sido específicamente evaluada respecto a su potencial en la recurrencia litíásica. Se considera que los pacientes litíasicos con ATR distal tienen una tendencia a formar cálculos mayor que los pacientes litíasicos con otros trastornos metabólicos. Así, Pak (13) en 9 pacientes litíasicos con ATR distal incompleta reporta un número de episodios litíasicos de $13,1 \pm 26,6$ comparado con un $1,7 \pm 2,03$ en un grupo de 37 pacientes litíasicos con hipercalciuria, hiperuricosuria o hipocitraturia idiopática. Después de un seguimiento de 3 años, encuentran un número medio de episodios litíasicos de 39 por paciente. Caruana y Buckalew (14) observan en su serie una frecuencia un poco superior de episodios litíasicos, del 51 ± 14 por paciente. El bajo volumen de orina es el factor de riesgo más importante identificado y parece que su frecuencia es mucho mayor de lo que reflejan las series publicadas. Para Harvey y col (15) es la alteración metabólica más frecuentemente observada (69-78%) entre 3.473 pacientes litíasicos de diferentes regiones de EEUU. Los pacientes con litiasis cálcica que han tenido un primer episodio litíásico solamente recurrirán un 27%, después de un período de seguimiento de 5 años, simplemente aconsejándoles aumentar la ingesta de líquidos y corrigiendo sus hábitos

dietéticos (*the stone clinic effect*).

En el presente estudio, la hipercalciuria se observa más frecuentemente en los pacientes con litiasis recurrente que en los monoepisódicos. Asimismo los tipos de hipercalciuria renal y resortiva, tanto el HPTP como otras causas distintas a HPTP, también son más frecuentes en los pacientes con litiasis recurrente. Estos resultados son concordantes con los reportados por otros autores en cuanto al HPTP aunque Cupisti y col (12) comprueban una frecuencia similar de hipercalciuria entre los recurrentes y monoepisódicos. Nosotros no pudimos observar una mayor frecuencia de hiperoxaluria en los pacientes recurrentes contradiciendo las observaciones que tradicionalmente se han referido a cerca del mayor potencial litogénico del oxalato respecto al calcio. La mayor parte de estos estudios fueron realizadas con técnicas *in vitro* pero queda por demostrar el verdadero papel del oxalato en estudios *in vivo*. Cupisti y col (12), si bien observan una baja frecuencia de hiperoxaluria en los litíasicos recurrentes, sin embargo no registran ningún caso de hiperoxaluria en los pacientes monoepisódicos. En nuestro estudio, la frecuencia de hiperuricosuria no fue un factor diferenciador entre litíasicos y recurrentes y, por tanto, estos resultados están en contraposición con los reportados por otros autores y son más concordantes con los comunicados por Ettinger (11) y Cupisti y col (12). Tampoco hemos observado que la hipocitraturia y la ATR distal sean más frecuentes en los litíasicos recurrentes como han revelado otros estudios

Asimismo son pocas las series publicadas sobre los niveles de excreción urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico, citrato y magnesio en pacientes con litiasis recurrente y con litiasis monoepisódica que pretendan establecer diferencias entre estos dos grupos de pacientes litíasicos. Se han venido refiriendo mayores niveles de calciuria y oxaluria y menores niveles de magnesuria en los pacientes litíasicos recurrentes que en los que han tenido un solo episodio litíásico. Tiselius (16), en un grupo de 82 pacientes con litiasis cálcica, comprueba que los niveles de calciuria y oxaluria estaban incrementados en los pacientes recurrentes (59 pacientes) respecto a los pacientes con un solo episodio litíásico (23 pacientes), 445 ± 65 contra 469 ± 53 mmol/mol Cr de calcio y $21,9 \pm 1,3$ contra $35,8 \pm 16,6$ mmol/mol Cr de oxalato en orina respectivamente, aunque estas diferencias no son significativas estadísticamente ($p < 0,10$). Strauss y col (17) estudian una serie de pacientes con litiasis cálcica recurrente

que son sometidos a profilaxis médica con carácter prospectivo. Observan que 57 pacientes recidivan, permaneciendo libres de cálculos 189 pacientes después de un período de seguimiento de $4,3 \pm 2,2$ años. Comparando los pacientes que recurrieron con los que no, encuentran que los recurrentes tenían un mayor nivel de calciuria durante el tiempo de profilaxis ($2,79 \pm 1,08$ vs $2,39 \pm 0,98$ mg/Kg peso/24 horas, $p < 0,04$) y el incremento del volumen urinario era menor respecto al que tenían al comenzar la profilaxis ($-0,02 \pm 0,48$ vs $0,23 \pm 0,54$ litros/24 horas). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en relación con la edad en el momento del estudio, la edad de comienzo del primer episodio litiasico, el número previo de episodios litiasicos, el volumen de orina en 24 horas, oxaluria en orina de 24 horas, uricosuria en orina de 24 horas ni en el pH urinario. En definitiva, para estos autores el nivel de calciuria y el volumen urinario son los factores más determinantes para la formación de nuevos cálculos. Ljunghall y Danielson (18), en un minucioso estudio, siguen a 54 pacientes que han tenido un primer episodio litiasico durante un período de 8 años sin profilaxis médica, observando recurrencia en el 53% de los casos. En todos los pacientes se realizó determinación de calcio, oxalato, ácido úrico, magnesio y volumen de orina en orina de 24 horas cuando tuvieron el primer episodio litiasico. Observaron que los hombres recidivaban más que las mujeres (63 y 18% respectivamente, $p < 0,01$). En cuanto a los parámetros bioquímicos sólo observaron diferencias significativas, entre los que recurrieron y los que no recurrieron, en el nivel de calciuria que era superior entre los que recurrieron ($7,4 \pm 2,9$ y $2,43 \pm 0,08$ mmol/24 h respectivamente, $p < 0,05$). Por tanto, estos autores confirman que el nivel de calcio urinario es un buen predictor de la recidiva litiasica aunque consideran que para la instauración de un tratamiento médico profiláctico tiene más valor la historia litiasica de cada paciente que los hallazgos del estudio metabólico.

Cupisti y col (12) analizan un grupo de 73 pacientes varones adultos con litiasis cálcica (22 monoepisódicos y 51 recurrentes) y 20 varones adultos normales como grupo control. Encuentran diferencias significativas en el nivel de citrato, más bajo en los recurrentes ($2,06 \pm 1,04$ mmol/24 horas) que en los monoepisódicos ($3,20 \pm 1,18$ mmol/24 horas, $p < 0,001$) y también en los recurrentes respecto al grupo control ($3,42 \pm 1,33$ mmol/24 horas, $p < 0,001$), en cambio no son estadísticamente significativas las diferencias entre los monoepisódicos y el grupo control. El índice calcio/citrato era más alto

en recurrentes ($4,1 \pm 2,8$ mmol) que monoepisódicos ($2,3 \pm 0,8$ mmol, $p < 0,005$) y el grupo control ($1,7 \pm 0,0$ mmol, $p < 0,001$), pero no se detectaron diferencias significativas entre los monoepisódicos y el grupo control. Los niveles de calciuria eran similares entre los litiasicos recurrentes ($6,55 \pm 2,82$ mmol/24 horas) que los monoepisódicos ($6,80 \pm 2,72$ mmol/24 horas), pero significativamente más altos que en el grupo control ($5,17 \pm 1,77$ mmol/24 horas, $p < 0,05$). Los niveles de oxaluria también eran similares entre los litiasicos recurrentes ($0,31 \pm 0,09$ mmol/24 horas) que en los monoepisódicos ($0,28 \pm 0,08$ mmol/24 horas), y sólo eran significativamente más altos que el grupo control ($0,25 \pm 0,09$) los del grupo de recurrentes ($p < 0,05$). Asimismo, los niveles de ácido úrico eran similares en los litiasicos recurrentes ($3,60 \pm 0,98$ mmol/24 horas) que en los monoepisódicos ($3,18 \pm 0,81$ mmol/24 horas), sin existir diferencias significativas respecto al grupo control ($3,45 \pm 0,69$ mmol/24 horas). El volumen de orina también fue similar entre los litiasicos recurrentes (2.021 ± 986 ml/24 horas) y los monoepisódicos (1.897 ± 1.067 ml/24 horas), pero sólo eran significativamente más alto que el grupo control (1.495 ± 776 ml/24 horas) el del grupo de los recurrentes ($p < 0,05$). Este hallazgo paradójico de mayores volúmenes de orina en sujetos litiasicos que normales estaría justificado por la recomendación del médico de familia sobre la necesidad de aumentar la ingesta acuosa en los pacientes con litiasis. En definitiva, estos autores consideran que la hipocitraturia es el factor de riesgo metabólico más importante para la recurrencia en pacientes que han tenido un primer episodio litiasico. Sin embargo, algunos autores no son capaces de correlacionar el nivel de citraturia con la tasa de recurrencia litiasica.

Trinchieri y col (19) en una serie de pacientes litiasicos, 34 con un solo episodio y 416 recurrentes, no encuentran diferencias significativas en la frecuencia de trastornos metabólicos más frecuentes (hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria e hipocitraturia), 40,0% en monoepisódicos contra 50,8% en recurrentes, aunque los cambios más significativos se dieron en el nivel de calciuria, 230 ± 121 en monoepisódicos contra 264 ± 144 mg/24 horas en recurrentes. Borghi y col (20) seleccionan 199 pacientes que han tenido un único episodio de litiasis cálcica. De estos, a 99 pacientes (grupo 1) se pide un incremento en la ingesta de agua sin variar sus hábitos dietéticos mientras que en los otros 100 pacientes (grupo 2) no se le da ninguna instrucción especial. Después de un

período de seguimiento de 5 años comprueban que la orina basal de los pacientes que recurrieron tenía una mayor concentración de calcio. En el grupo 1 el nivel de calciuria en los recurrentes era de 326 ± 140 en comparación con 233 ± 106 mg/24 horas de los que no habían recurrido ($p < 0,005$) y en el grupo 2 era de 313 ± 113 contra 249 ± 107 mg/24 horas respectivamente ($p < 0,01$). Ninguna diferencia era observada en los otros parámetros bioquímicos (oxalato, ácido úrico, citrato, magnesio, pH). Asimismo tampoco había diferencias en el estado de saturación para el oxalato cálcico, brushita y ácido úrico determinados por *EQUIL* 2. Por tanto, en aquellos pacientes litiasicos con hipercalciuria recomiendan ingesta acuosa, corrección dietética e incluso fármacos para reducir la excreción de calcio en la orina.

En general, los resultados de nuestro estudio son concordantes con los comunicados por otros autores. La mayoría coincide en encontrar niveles mayores de calciuria en los pacientes con litiasis recurrente respecto a los pacientes con litiasis monoepisódica, a excepción de la serie de Cupisti y col (12) donde no encuentran ninguna diferencia. Nuestros resultados también corroboran los de otros autores al no encontrar diferencias significativas en los niveles de oxaluria, uricosuria, citraturia y magnesuria entre litiasicos recurrentes y monoepisódicos salvo contadas excepciones, como la reportada por Cupisti y col (12) en donde encuentran niveles inferiores de citraturia en la orina de pacientes con litiasis recurrente en relación con pacientes con litiasis monoepisódica.

CONCLUSIONES

La litiasis es una enfermedad de evolución clínica variable que tiene una alta tasa de recurrencias. Los programas de profilaxis médica pueden ser eficaces para evitar la formación de nuevos cálculos pero tienen el inconveniente de precisar una administración prolongada con la posibilidad de efectos secundarios. Por otra parte, es un hecho bien conocido que muchos pacientes, simplemente recomendándoles medidas generales higiénico-dietéticas, no van a tener un nuevo episodio litiasico (*the stone clinic effect*). Si bien existe un aceptable conocimiento de los factores de riesgo de la enfermedad, sin embargo, existe un mayor desconocimiento de los factores pronósticos que van a marcar la evolución clínica de cada paciente. El reconocimiento de estos factores sería una ayuda

inestimable para seleccionar aquellos pacientes que precisarían de un programa intensivo de profilaxis y consiguientemente de una vigilancia médica más estrecha. Solamente unos pocos autores han considerado el valor pronóstico que los trastornos metabólicos puedan tener en la evolución de la enfermedad.

En nuestro estudio comprobamos que los trastornos metabólicos discriminantes, entre los grupos de pacientes litiasicos monoepisódicos y recurrentes, fueron la hipercalciuria y el pH de orina con tendencia alcalina. Los tipos de hipercalciuria renal y resortiva fueron trastornos discriminantes pero no lo fue la hipercalciuria de tipo absorbtiva. Teniendo en cuenta el sexo de los pacientes, en las mujeres no fue discriminante la hipercalciuria de tipo renal pero, sin embargo, el volumen de orina fue significativamente inferior en las mujeres recurrentes que monoepisódicas. La presencia de antecedentes familiares de urolitiasis en los pacientes litiasicos no tuvo carácter pronóstico en la evolución de su enfermedad. En el grupo de pacientes con litiasis recurrente, la existencia de niveles altos de calcio en la orina fue el factor más determinante respecto al grupo de pacientes con litiasis monoepisódica. La edad de comienzo de la enfermedad litiasica fue significativamente inferior en los pacientes con varios episodios litiasicos que aquellos con un episodio único.

En conclusión, los pacientes litiasicos con niveles elevados de calcio en la orina o/y un pH urinario con tendencia alcalina constituyen un grupo especial de alto riesgo de recurrencia. Estos pacientes precisan de una vigilancia clínica frecuente y permanente. La profilaxis médica tendrá como objetivo la reducción de la calciuria o/y pH urinario hasta niveles de normalidad. Las medidas simples de corrección de los hábitos dietéticos y el incremento de la ingesta acuosa pueden ser insuficientes para el control de la recidiva en estos pacientes y, por tanto, se recurrirá a la administración de fármacos siempre que sea preciso para normalizar el nivel de calciuria y pH urinario.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. ROUSAUD, A.; PEDRAJAS, A.: "Estudio sobre urolitiasis en España." Asociación Española de Urología (Grupo Urolitiasis). pp. 28, Centro de Estudios Wellcome (España), Madrid, 1986.

- *2. CURHAN, G.C.; WILLETT, W.C.; SPEIZER, F.E. y cols.: "Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting risk for kidney in women." *Ann. Intern. Med.*, 7: 497, 1997.
- **3. PREMINGER, G.M.: "The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a view of comprehensive and simplified approaches." *J. Urol.*, 141: 760, 1989.
4. LJUNGHALL, S.: "Incidence of upper urinary tract stones." *Miner. Electrolyte Metab.*, 13: 220, 1987.
5. LANCINA, J.A.: "Tratamiento del cólico nefrítico." En: Arrabal M, Lancina JA, García M. (ed.) *Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria*. pp. 189-196, Ene Ediciones S.A., Madrid, 1990.
- **6. COE, F.L.; PARKS, J.H.; ASPLIN, R.: "The pathogenesis and treatment of kidney stones." *N. Eng. J. Med.*, 327: 1141, 1992.
7. ETTINGER, B.: "Recurrence of nephrolithiasis. A six year prospective study." *Am. J. Med.*, 67: 245, 1979.
8. LANCINA, J.A.: "Coste, análisis del coste y coste-eficacia de la profilaxis médica en pacientes con urolitiasis." *Actas Urol. Esp.*, 19: 502, 1995.
- **9. LANCINA, J.A.: "Estudio metabólico-mineral en la litiasis urinaria." *Urol. Integr. Invest.*, 4: 438, 1997.
10. Robertson, W.G.; Peacock, M.; Nordin, B.E.: "Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone formers." *Clin. Sci. Molec. Med.*, 40: 365, 1971.
11. ETTINGER, B.: "Does hyperuricosuria play a role on calcium oxalate lithiasis?" *J. Urol.*, 141: 738, 1989.
- *12. CUPISTI, A.; MORELLI, E.; LUPETTI, M. y cols.: "Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males." *Nephron.*, 61: 73, 1992.
13. PAK, C.Y.: "Citrate and renal calculi." *Miner. Electrolyte Metab.*, 13: 257, 1987.
14. CARUANA, R.J.; BUCKALEW, V.M.: "The syndrome of distal (type I) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 56 cases." *Medicine*, 67: 84, 1988.
15. HARVEY, J.A.; ZOBITZ, M.M.; PAK, C.Y.: "Bioavailability of citrate from two different preparations of potassium citrate." *J. Clin. Pharmacol.*, 4: 338, 1989.
- *16. TISELIUS, H.G.: "Relationship between the severity of renal stone disease and urine composition." *Eur. Urol.*, 5: 323, 1979.
17. STRAUSS, A.L.; COE, F.L.; DEUSHT, L. y cols.: "Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: a prospective study." *Am. J. Med.*, 72: 17, 1982.
- *18. LJUNGHALL, S.; DANIELSON, B.G.: "A prospective study of renal stone recurrences." *Br. J. Urol.*, 56: 122, 1984.
19. TRINCHIERI, A.; NESPOLI, R.; ROVERA, F. y cols.: "Differences between single and recurrent renal stone formers." En: Pak CY, Resnick MI, Preminger GM, (eds.) *Urolithiasis 1996*. pp. 462-463. Millet the Printer Inc., Dallas, 1996.
- *20. BORGHI, L.; MESCHI, T.; AMATO, F. y cols.: "Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study." *J. Urol.*, 155: 839, 1996.