

Papel del fosfato en la litiasis cálcica recidivante. Una visión actual.

MANUEL CARLOS REINA RUIZ, JOSÉ MANUEL CONDE SÁNCHEZ, M. DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ, JAVIER ESPINOSA OLMEDO Y MARCELIANO GARCÍA PÉREZ.

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

Resumen.- OBJETIVO: Evaluar el impacto bioquímico de un tratamiento con fosfatos sobre enfermos con litiasis cálcica recidivante e hiper calciuria.

MÉTODOS: Se han seleccionado 20 pacientes con los criterios de inclusión de función renal normal, litiasis renal cálcica recidivante, hiper calciuria, hipofosfatemia, calcemia normal y reabsorción tubular de fosfatos (RTP) baja.

La duración media del tratamiento ha sido de $7,5 \pm 3,8$ meses. Se estudió el comportamiento de la fosfatemia, calciuria, fosfaturia y RTP pre y postratamiento. Los resultados fueron analizados mediante el test estadístico de Wilcoxon.

RESULTADOS: Hemos observado descenso moderado pero significativo de la calciuria ($326,5 \pm 52,4 \Rightarrow 266,4 \pm 31,7$ mg/24 h), aumento de la fosfatemia ($2,21 \pm 0,19 \Rightarrow 2,52 \pm 0,30$ mg/24 h) y de la RTP ($65,7 \pm 6,3 \Rightarrow 71,3 \pm 4,1$), igualmente significativas.

El tratamiento fue bien tolerado en su conjunto sin abandono de ningún paciente.

CONCLUSIONES: Obtenemos resultados bioquímicos a corto plazo semejantes a los de la literatura consultada.

Sin embargo, la falta de normalización de la aplicación del tratamiento, junto a la escasez de trabajos que demuestren de forma fehaciente su eficacia clínica, impiden llegar a conclusiones definitivas.

Palabras clave: Litiasis cálcica. Hiper calciuria. Fosfatos.

Summary.- OBJECTIVE: To analyze the biochemical impact of treatment with phosphates in patients with recurrent calcium lithiasis and hyper calciuria.

METHODS: 20 patients were selected according to the following criteria: normal renal function, recurrent calcium nephrolithiasis, hyper calciuria, hypophosphatemia, normal calcium and low tubular phosphate reabsorption (TPR).

The mean duration of treatment was 7.5 ± 3.8 months. The pre and post-treatment phosphatemia, calciuria, phosphaturia and TPR were analyzed. The results were analyzed by the Wilcoxon statistical method.

RESULTS: We found a moderate but significant decrease of calciuria (326.5 ± 52.4 to 266.4 ± 31.7 mg/24 h), while phosphatemia (2.21 ± 0.09 to 2.52 ± 0.30 mg/24h) and TPR (65.7 ± 6.3 to 71.3 ± 4.1) increased significantly. Overall treatment was well-tolerated and no patient abandoned treatment.

CONCLUSIONS: The short-term biochemical results obtained are similar to those reported in the literature. However, definitive conclusions cannot be made since treatment application is not standardized and studies that demonstrate its clinical efficacy are scanty.

Keywords: Calcium lithiasis. Hiper calciuria. Phosphates.

Correspondencia

Manuel Carlos Reina Ruiz
C/ Alvarizas, 40
41940 Tomares
Sevilla.
España.

INTRODUCCIÓN

La litiasis cálcica representa el 80% del total de la nefrolitiasis en países industrializados (1). Es una enfermedad recidivante, la posibilidad de aparición de un nuevo episodio en 10 años es del 60% (2). La litiasis oxalo-cálcica tiene una relación directa con el estado de saturación urinaria de sus cristales debido a que éste no se altera por el pH urinario. La hipercalcemia (HC) es la alteración metabólica más frecuente (50% en la nefrolitiasis en general y 70% en la litiasis cálcica) (3, 4). Su origen no está aclarado. Para su tratamiento se han ensayado diversas drogas en protocolos dispares que hacen difícil llegar a conclusiones definitivas. En un reciente meta-análisis de la literatura, sólo las tiazidas y el citrato potásico parecen aportar algún beneficio (5).

En la descripción original de Albright sobre la hipercalcemia idiopática se observa una tendencia a la hipofosfatemia en relación con controles sanos. Estos resultados no han sido reproducido por todos los autores (6). En nuestro laboratorio hemos encontrado un mayor porcentaje de valores bajos de fosfatemia entre los pacientes litiasicos en relación a sanos cuando el punto discriminante es de 3 mg / dl (32% grupo control – 56% pacientes litiasicos) (7).

La causa de esta tendencia (si es que en realidad existe) puede estar relacionada con mayores valores de fosfatemia en relación a una similar ingesta de fosfatos en los pacientes con hipercalcemia (6), provocada por una disminución de la reabsorción tubular (RTP).

El metabolismo del fosfato en sanos y pacientes litiasicos es revisado por Lemann en 1996 (6). El fósforo no se encuentra libre en la naturaleza sino en su forma oxidada como fosfato (PO_4). La eliminación urinaria tiene una relación directa con la ingesta oral ya que hay un equilibrio entre el fosfato depositado en hueso y el liberado por éste. Los factores que modulan la eliminación urinaria son:

- ◆ la ingesta oral de fosfatos y de calcio (Ca) que forma complejos de fosfato cálcico en intestino y bloquea su absorción,
- ◆ la vitamina D (VD) que estimula la absorción intestinal,
- ◆ y la hormona paratiroidea (PTH) que bloquea la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), representando alrededor de un 80% del filtrado glomerular.

La hipofosfatemia es un estímulo importante para la producción de VD que a su vez es el responsable de al

menos el 50% de la absorción intestinal de Ca (8).

La causa última de la HC no se conoce. Pak piensa que es multifactorial (4, 9) y las clasifica según su origen en absorptivas (la más frecuente), renal (por daño tubular) y resorptivas (hiperparatiroidismo primario e inmovilización) con vistas al tratamiento particular de cada tipo. Otros autores no están de acuerdo con esa clasificación. Coe (3) piensa que el origen puede estar en un aumento de la acción de la VD (mayor tasa circulante o mayor sensibilidad en los órganos diana tal vez por aumento de receptores) con hiperabsorción intestinal de Ca y mayor resorción ósea.

Otros mecanismos se han descrito como flujo acelerado de Ca a través de las membranas celulares por fallo de la ATPasa que lo regula (10); aumento de la ingesta crónica de proteínas y sal que incrementaría la masa renal y la producción de VD (11). Monk y Bushinsky en experimentos con ratas hipercalcémicas conseguidas en varias generaciones observan hiperabsorción intestinal como causa fundamental, pero no única, con cierto componente de resorción ósea y lo atribuyen a una actividad aumentada de la VD (12).

Lemann propone una lesión tubular primaria que provocaría descenso de la RTP, tendencia a la hipofosfatemia, hiperproducción de VD, hiperabsorción intestinal de Ca, mayor resorción ósea, mayor filtrado glomerular de Ca y HC (6).

Recientemente se ha descrito el gen NPT2 que gobierna el paso de $Na - PO_4$ por las células tubulares renales. Su alteración en laboratorio induce hipofosfatemia, hipofosfatemia, alteraciones óseas y HC en ratas. Su papel en humanos esta por estudiar (13).

Otros autores apuntan la posibilidad de que la disminución celular intratubular de fosfatos sería el detonante de la estimulación de la enzima 1- α hidroxilasa, responsable de la producción renal de VD, (2, 14) de forma independiente de la concentración sérica de fosfatos.

La relación VD – HC es contestada por Pak que no encuentra alteraciones en el gen que gobierna la producción de 1- α hidroxilasa renal ni aumento o sobrerregulación de los receptores de VD en fibroblastos de la piel (células sensibles a la acción de la VD) en pacientes hipercalcémicos (15, 16).

Dos trabajos recientes ilustran el grado de controversia sobre este tema. Williams halla una mayor tasa de VD circulante y menor RTP en 15 pacientes hipercalcémicos en relación a controles sanos (17). Piensa

que el fosfato sérico es un importante regulador de la producción de VD y describe una relación positiva fosfaturia – VD en sus pacientes. Sin embargo, el grupo de Dallas (18) cuestiona este trabajo en base a los siguientes puntos: La población a estudiar es pequeña, otros autores no encuentran relación fosfaturia – VD y por último en sus 1270 pacientes sólo encuentran un 2,4% que cumplan los criterios de hipercalciuria – hiperfosfaturia – hipofosfatemia y aumento de la VD circulante.

La relación fosfato – VD – HC no está totalmente aclarada. De la literatura parece extraerse una mayor tendencia a valores más bajos de fosfatemia y mayor

actividad de la VD en los pacientes con HC; pero si esto ocurre sólo en un grupo o es una conducta uniforme, sigue siendo motivo de debate (Fig. 1).

Por otro lado la HC no es predominio exclusivo de los pacientes con nefrolitiasis, aunque en estos últimos se da con más frecuencia. En nuestro laboratorio encontramos una incidencia de HC del 10% en 50 controles sanos, en relación con el 33% hallado en 560 pacientes con litiasis recidivante (7).

La orina humana se encuentra normalmente sobresaturada de cristales de oxalato, fosfato y Ca. El hecho de que no precipiten siempre se debe a la presencia de inhibidores en la orina que, según Lieske

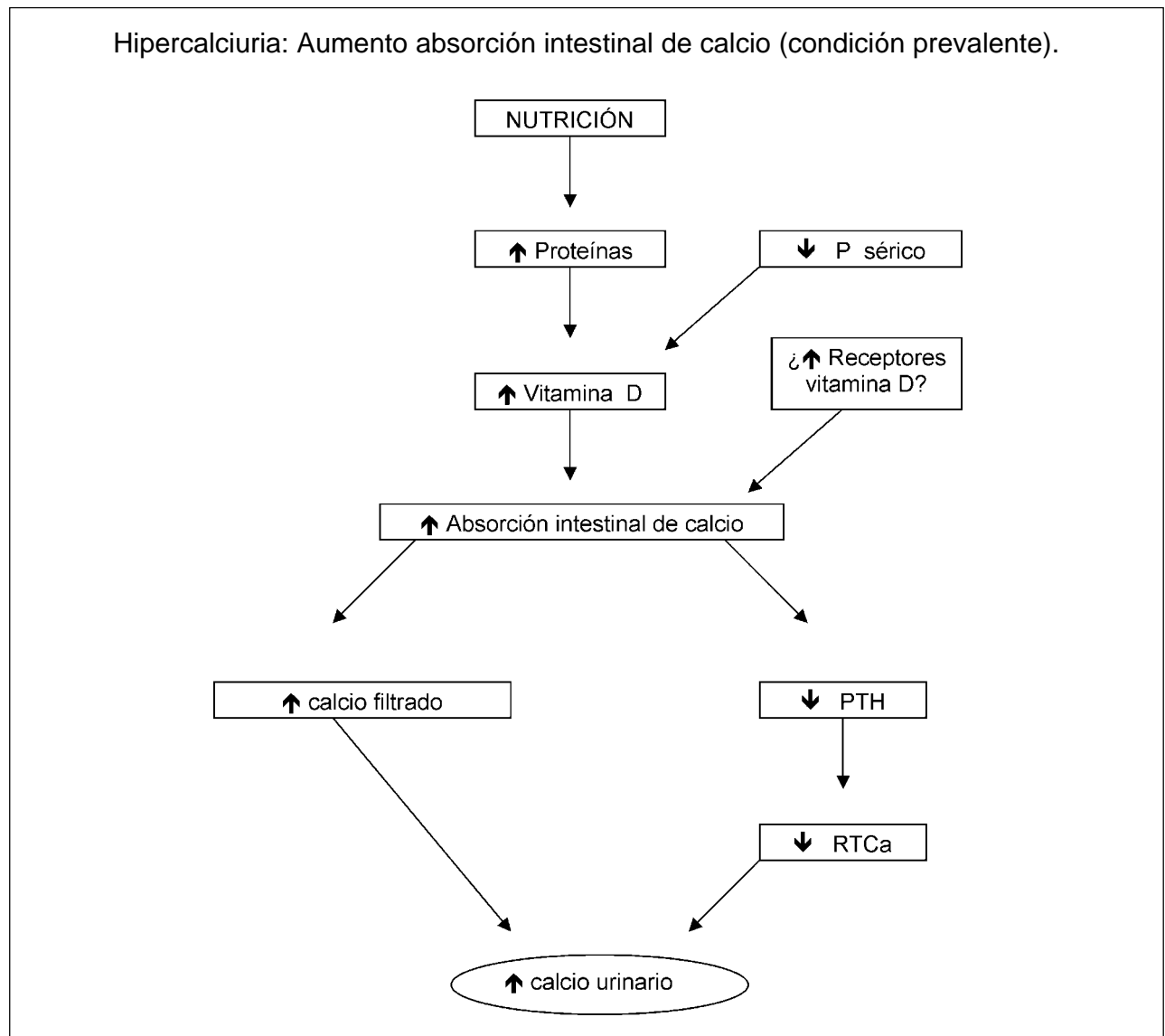


Fig. 1: Relación fosfatos-hipercalcemia.

TABLA I

TRATAMIENTO CON ORTOFOSFATOS. HOSPITAL DE VALME.

Estudio retrospectivo, mezcla de sales de fosfato con sodio y potasio, 20 pacientes, tiempo medio de seguimiento 7,5 meses.

EVOLUCIÓN BIOQUÍMICA	PRETTO	TTO	WILCOXON
P (s) mg / dl	2,21 ± 0,19	2,52 ± 0,3	< 0,005
Ca (o) mg / 24 h	326,5 ± 52,4	266,4 ± 31,7	< 0,005
P (o) mg / 24 h	1380,2 ± 112,6	1301,4 ± 246,3	> 0,005
RTP (%)	65,7 ± 6,3	71,3 ± 4,1	< 0,005

y Coe, son moléculas que aumentan la sobresaturación necesaria para iniciar la nucleación o reducen la tasa de crecimiento y agregación de los núcleos cristalinos (19). Los pirofosfatos son inhibidores no proteicos que se componen de cadenas de fosfatos unidos por O₂. Pueden ser descompuestos por la pirofosfatasa de la orina. Son polianiones de bajo peso molecular y su mecanismo de acción parece estar relacionado con la inclusión en sitios específicos de crecimiento lo que impide la unión con otros cristales (20). Su potencial inhibidor es moderado, débil en ensayos con orina diluida y mayor en orina sin diluir por su relativa abundancia (19). Hay una gran variabilidad entre sujetos en su eliminación urinaria y no hay acuerdo sobre si está disminuido en los pacientes litíasicos (21).

El tratamiento con fosfatos en los pacientes con HC se fundamenta, pues, en dos puntos:

1. Aumento de la fosfatemia y menor producción de VD para disminuir la absorción intestinal de calcio.
2. Aumento del poder inhibidor de la orina, incrementando la tasa de pirofosfatos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado de forma retrospectiva el efecto bioquímico del tratamiento con una mezcla de fosfato sódico y potásico (dosis diaria de 2 gramos de mezcla) elaborada en el Servicio de Farmacia, sobre un total de 20 pacientes (17 hombres y 3 mujeres) afectados de litiasis cálcica recidivante con función renal normal y

que reunían los siguientes criterios:

1. Hipercalcemia: Ca en orina > 260 mg / 24 h o bien > 4 mg / kg / 24 h, tras 4 días de dieta hipocálcica equivalente a 400 mg de calcio / 24 h.
2. Hipofosfatemia: Fosfato en sangre < 2,5 mg / dl.
3. Hiperfosfaturia: Fosfato en orina > 1200 mg / 24 h.
4. Calcemia normal < 10,5 mg / dl.
5. RTP baja: inferior al 75%.

La distribución por sexos fue de 17 hombres y 3 mujeres. La edad media fue de 45,7 ± 6,5 años.

RESULTADOS

Las cifras basales pretratamiento fueron las siguientes:

- ◆ Fosfato sérico = 2,21 ± 0,1 mg / dl.
- ◆ Fosfato en orina = 1380,2 ± 112,6 mg / 24 h.
- ◆ RTP = 65,7 ± 6,3%.
- ◆ Calcio en orina = 326,5 ± 52,4 mg / 24 h.

La duración media del tratamiento fue de 7,5 ± 3,8 meses. No hubo ninguna intolerancia absoluta al tratamiento aunque 3 pacientes sufrieron molestias digestivas leves. La dosis se administró en sobres de 0,5 g / 6 h.

Los resultados bioquímicos al control efectuado se especifican en la Tabla I. Hubo descenso de la fosfatemia, calciuria y aumento de la RTP de forma significativa. El test estadístico aplicado fue el de Wilcoxon.

COMENTARIOS

La administración de suplementos de fosfatos en enfermos con HC se puede realizar bien por alteraciones en la dieta o con preparados farmacológicos.

El aumento de fosfatos en la dieta no afecta ni al Ca sérico ni a los niveles de PTH, pero reduce el Ca urinario y la VD en dos estudios revisados por Roberts (14). La ingesta oral en la población occidental es muy variable y oscila entre 620 – 2400 mg / día, siendo recomendable una dosis mayor de 1 g / día (6).

Los trabajos con ortofosfatos son heterogéneos. Pocos son randomizados con grupo placebo y se ha usado distintas preparaciones farmacológicas. En algunos sólo se evalúa el efecto bioquímico y en otros el clínico. Todo esto ha provocado que en la actualidad no se haya impuesto como método standard del tratamiento de la HC en la litiasis recidivante. Otro de los problemas al evaluar el efecto clínico de una droga sobre la litiasis renal repetitiva, es que ha de superar el llamado "stone clinic effect", es decir la ausencia de recidiva en 5 años del 58% de pacientes a los que se les insiste en los líquidos orales (mantener diuresis > 2 litros / día) y evitar los excesos dietéticos (22).

Uno de los impulsores de este tratamiento es Lynwood Smith de la Clínica Mayo que estudia el efecto clínico en 150 pacientes con litiasis cálcica recidivante como tratamiento inespecífico durante 3 años obteniendo una remisión del 91% (estudio realizado sin grupo control). En 50 pacientes con gran actividad litiasica no evidencia recidiva en 7 años. Por otro lado, en 23 enfermos evalúa el efecto bioquímico observando descenso de la calciuria y aumento de los inhibidores (pirofosfatos y citratos). Usa una mezcla neutra y administra 2 g / día (de fósforo elemental). Refiere diarrea como efecto secundario más frecuente y transitorio, con un porcentaje de abandono del 7%. Contraindica su uso en litiasis infectiva, aclaramiento de creatinina < 30 ml / min y en enfermos con hipertensión arterial grave (las mezclas con sodio) (23, 24). Por otro lado, publica buenos resultados, junto con piridoxina, en enfermos con hiperoxaluria primaria (25).

Isogna observa una similar respuesta bioquímica (efecto hipocalciúrico) entre los ortofosfatos (1,5 g de P) y tiazidas en la misma población de pacientes con hipercalciuria absortiva (26).

Otros autores refieren buenos resultados clínicos en tratamientos con mezclas neutras pero sin grupo control ni randomización (27, 28).

Pero no todo son buenas noticias para el tratamiento con fosfatos. Ettinger realiza un estudio correcto a doble ciego sobre el efecto del tratamiento con fosfato ácido en comparación con dieta hipocálcica y placebo (29). No encuentra diferencias en los eventos litiasicos entre los 3 grupos aunque en el de fosfatos se observa una disminución modesta de la calciuria mantenida durante 3 años. Este autor no encuentra ventajas en este tratamiento. Una explicación a los malos resultados podría ser que la mezcla ácida de fosfatos reduce el efecto hipocalciúrico de la droga y no se produce un aumento de inhibidores urinarios (pirofosfatos y citratos) (23).

En nuestro país, Alvarez Arroyo consigue una reducción de la calciuria en 10 pacientes con niveles altos de VD, pero no logra el mismo efecto en otros 10 enfermos con HC y VD normal (30).

Nuestro grupo consigue un efecto hipocalciúrico modesto en 20 pacientes a corto plazo usando una mezcla neutra de fosfatos, con aumento de la RTP y fosfatemia. Los pacientes reunían los criterios de la HC absortiva tipo III de Pak, por lo que el tratamiento se podría considerar específico. La calcemia distingue a esta patología del hiperparatiroidismo primario. Desgraciadamente no pudimos observar el comportamiento de la PTH al ser un estudio retrospectivo y no disponer de la técnica de inmunoquimioluminiscencia para la hormona intacta que es rutina en nuestro laboratorio hoy en día. El comportamiento de la calciuria en nuestra serie está en la línea de lo publicado, aunque el trabajo tenga varias limitaciones (estudio retrospectivo, sin grupo control, sin estudio clínico). La mezcla utilizada por nosotros tenía menos fósforo elemental que otras series, lo que puede explicar la baja tasa de efectos secundarios. Así mismo usamos fosfato sódico y potásico por lo que el aporte de sodio puede justificar el moderado descenso del Ca urinario. Este tratamiento fue preparado en el Servicio de Farmacia de nuestro Hospital debido a su no comercialización en España, lo que dificulta su administración a amplios grupos de pacientes a largo plazo (enfermos con HC o con litiasis cálcica como tratamiento inespecífico).

El grupo de Investigación Mineral y Litiasis de la Universidad Sudoeste de Texas, ha publicado una serie de trabajos sobre una nueva droga: El fosfato potásico neutro de liberación lenta en pacientes con hipercalciuria absortiva (31, 32, 33). En el estudio inicial de 1995 se consiguió un efecto hipocalciúrico importante a corto plazo en relación a placebo (40%).

En 1998, con 4 años de evolución, el efecto se mantiene con escasa intolerancia y sin observar desmineralización ósea. Es una droga prometedora pendiente de nuevos estudios sobre su efecto en el hueso para su comercialización definitiva. Une a su carga neutra (no alcaliniza por lo que el peligro de precipitación de fosfato cálcico disminuye), la ausencia de sodio y menos dosis de fosfato que las preparaciones habituales sin perder su eficacia.

CONCLUSIONES

La relación fosfato – HC tiene todavía puntos oscuros que posiblemente se aclaren cuando la etiología de la HC deje de ser un misterio por resolver. Mientras tanto, nuestro estudio coincide con la opinión mayoritaria de que un tratamiento con mezcla de fosfatos produce una disminución de la calciuria en pacientes con HC absorbiva. Sin embargo, todavía está por desarrollar una droga a base de fosfatos que combine dicho efecto con tolerancia aceptable a largo plazo, que no produzca alteraciones nocivas en el metabolismo óseo y con efecto clínico demostrable. Mientras esto ocurre, el tratamiento más extendido de los pacientes con litiasis cálcica y HC sigue siendo las tiazidas y / o el citrato potásico.

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

1. MANDEL, G.; MANDEL, N.: "Analysis of stones." En "Kidney Stones. Medical and surgical Management". Coe F, Favus M, Pak C, Parks Y y Preminger G (eds.). Lippincot – Raven P. Philadelphia. p 323, 1996.
2. WILSON, D.M.: "Clinical and laboratory evaluation of renal stones patients." En: *Endocrinol. and Metabol. Urol. Clin. North Am.*, 19: 773, 1990.
- *3. COE, F.; PARKS, J.: "New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis: new research venues." *J. Bone Miner. Res.*, 12: 522, 1997.
- *4. PAK, C.: "Hypercalciuric calcium nephrolithiasis." En: "Urolithiasis. A Medical and Surgical Reference". Resnick M, Pak C (eds.). WB Saunders Co. Philadelphia. p 35, 1990.
- *5. PEARLE, M.; ROEHRBORN, C.; PAK, C.: "Metaanalysis of randomised trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis." *J. Endourol.*, 13: 679, 1999.
- **6. LEMANN, J.: "Calcium and phosphate metabolism: an overview in health and in calcium stone formers." En "Kidney Stones: Medical and Surgical Management". Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G. Lippincot – Raven P. Philadelphia. p 259, 1996.
7. GONZÁLEZ, M.C.: "Alteraciones metabólicas en el enfermo litiasico y su relación con la composición química del cálculo renal." Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 1997.
8. KLUGMAN, V.; FAVUS, M.J.: "Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus." En "Kidney Stones: Medical and Surgical management". Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G. Lippincot – Raven P. Philadelphia. p 201, 1996.
9. PAK, C.: "Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias." *Am. J. Physiol.*, 237: 415, 1979.
10. BAGGIO, B.; PLEBANI, M.; GAMBARO, G.: "Pathogenesis of idiopathic calcium nephrolithiasis." Update 1997. *Critical Reviews in Clin. Lab. Sci.*, 35: 153, 1998.
- *11. JAEGER, P.: "Pathophysiology of idiopathic hypercalciuria: the current concept." En "Proceedings of the 7th European Symposium of Urolithiasis". Jaeger P, Daudon M (eds.). Elsevier. Paris. pág. 161, 1997.
- *12. MONK, R.; BUSHINSKY, D.: "Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria." En "Kidney Stones: Medical and Surgical Management". Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G. Lippincot – Raven P. Philadelphia. p. 759, 1996.
13. BECK, L.; KANAPLIS, A.; AMIZUKA, W. y cols.: "Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria and skeletal abnormalities." *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 95: 5372, 1998.
14. ROBERTS, D.; KNOX, F.: "Renal phosphate handling and calcium nephrolithiasis: role of dietary phosphate and phosphate leak." *Seminars in Nephrology*, 10: 24, 1990.
15. ZERWEKH, J.; REED, B.; HELLER, H. y cols.: "Normal vitamin D receptors concentration and responsiveness to 1, 25 dihydroxy vitamin D3 in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalciuria." *Miner. Electrolyte Metab.*, 24: 307, 1998.
16. PAK, C.: "Kidney Stones." *Lancet*, 351: 1797, 1998.
17. WILLIAMS, C.; CHILD, D. y cols.: "Inappropriate phosphate excretion in idiopathic hypercalciuria. The key to a common cause and future treatment." *J. Clin. Pathol.*, 49: 881, 1996.
18. ALPERN, K.; SHAKAEE, K.: "Does hyperphosphaturia underlie hypercalciuria?" *Lancet*, 349: 518, 1997.
19. LIESKE, J.; COE, F.: "Urinary inhibitors and renal stone formation." En: "Kidney Stones: Medical and Surgical Management". Coe F, Favus M, Pak C, Parks J, Preminger G. Lippincot – Raven P. Philadelphia. p 65, 1996.
20. MEYER, J.L.: "Physicochemistry of stone formation." En: "Urolithiasis. A Medical and Surgical Reference". Resnick M, Pak C (eds.). WB Saunders Co. Philadelphia. p. 11, 1990.
21. LAMINSKY, N.A.; MEYERS, A.M.; SONNEKUS, M.I. y cols.: "Prevalence of hypocitraturia and hypopyrophosphaturia in recurrent calcium stone formers: an isolated defect or associated with other metabolic abnormalities." *Nephron*, 56: 379, 1990.

- *22. HOSKING, D.H.; ERICKSON, S.; VAN DEN BERG, C. y cols.: "The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis." *J. Urol.*, 130: 1115, 1983.
23. SMITH, L.; WERNESS, P.; VAN DER BERG, C. y cols.: "Orthophosphate treatment in calcium urolithiasis." *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 53 (Suppl.): 253, 1980.
- *24. SMITH, L.H.: "The pathophysiology and medical treatment of urolithiasis." *Seminars in Nephrol.*, 10: 31, 1990.
25. MILLINER, D.; EICKHOLT, J.; BERGSTRALH, E. y cols.: "Results of long term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria." *N. Engl. J. Med.*, 331: 1553, 1994.
26. ISOGNA, K.; ELLISON, A.; BURTIS, W. y cols.: "Trichlormethiazide and oral phosphate therapy in patients with absorptive hypercalciuria." *J. Urol.*, 141: 269, 1989.
27. Pak, C.; Peters, P.; Hurt, G. y cols.: "Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible?" *Am. J. Med.*, 71: 615, 1981.
28. HEYBURN, P.; ROBERTSON, W.; PEACOCK, M.: "Phosphate treatment of recurrent calcium stone disease." *Nephron*, 32: 314, 1982.
- *29. ETTINGER, B.: "Recurrent nephrolithiasis: natural history and effect of phosphate therapy. A double – blind controlled study." *Am. J. Med.*, 61: 200, 1976.
30. ALVAREZ ARROYO, M.; TRABA, M.; RAPADO, A. y cols.: "Correlation between 1, 25 dihydroxyvitamin D serum levels and fractional rate of intestinal calcium absorption in hypercalciuric nephrolithiasis. Role of phosphate." *Urol. Res.*, 20: 96, 1992.
31. BRESLAU, M.; PADALINO, P.; JAN KOK, D. y cols.: "Physicochemical effects of a new slow – release potassium phosphate preparation (Uro Phos – K) in absorptive hypercalciuria." *J. Bone Miner. Res.*, 10: 394, 1995.
- *32. BRESLAU, M.; HELLER, H.; REZA – ALBARRÁN, A. y cols.: "Physiological effects of slow release potassium phosphate for absorptive hypercalciuria: a randomised double – blind trial." *J. Urol.*, 160: 664, 1998.
- *33. HELLER, H.; REZA – ALBARRÁN, A.; BRESLAU, N. y cols.: "Sustained reduction in urinary calcium during long term treatment with slow release neutral potassium phosphate in absorptive hypercalciuria." *J. Urol.*, 159: 1451, 1998.