

LITIASIS RENAL

MODIFICACIONES BIOQUIMICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

FRANCISCO R. SPIVACOW, ELISA E. DEL VALLE, JOSE R. ZANCHETA

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

Resumen Con el objeto de evaluar si se producen modificaciones bioquímicas durante el seguimiento de pacientes nefrolitiásicos, se estudiaron 237 pacientes (115 mujeres y 122 hombres con una edad promedio de 39 ± 8 y 42 ± 7 años respectivamente) controlados durante 23.7 ± 19.3 meses. A todos se les realizó un estudio metabólico de litiasis renal inicial y como mínimo uno o más posteriormente con las mismas características que el basal. No fueron incluidos pacientes con los diagnósticos de riñón en esponja, acidosis renotubular, hiperparatiroidismo primario, malformaciones renales o infecciones urinarias. Del total de pacientes, 139 (Grupo I) presentaron en el seguimiento una modificación metabólica no evidenciada en el estudio inicial, mientras que 98 (Grupo II) no. El tiempo de seguimiento de los primeros, no fue significativamente diferente de aquellos que no modificaron el diagnóstico basal. Las alteraciones bioquímicas agregadas más frecuentes fueron, hipocitraturia en el 43.1%, hipercalcemia idiopática en 20.8% y alteraciones del ácido úrico en 16.5%. De 110 pacientes seguidos más de 3 años, 37 (33%) recurrieron. De éstos, 25 (23%) modificaron el diagnóstico metabólico basal vs. 12 (11%) que mantuvieron el mismo diagnóstico ($p < 0.002$). Cambios en las alteraciones bioquímicas fueron observados con frecuencia en el seguimiento de pacientes con nefrolitiasis. Estos cambios no se asocian necesariamente a la dieta o a las drogas administradas. La hipocitraturia fue el diagnóstico bioquímico más frecuentemente agregado. Observamos mayor recurrencia en aquellos que modificaron el diagnóstico inicial y cuya modificación no fue corregida durante el seguimiento.

Palabras clave: litiasis renal, seguimiento, modificaciones bioquímicas

Abstract *Renal lithiasis. Biochemical changes in the follow-up.* With the aim of assessing if biochemical changes occur in the follow up of patients with renal lithiasis, 237 patients were studied (115 women and 122 men, mean age 39 ± 8 and 42 ± 7 years, respectively) and controlled during 27.3 ± 19.3 months. All of them had previously undergone metabolic evaluations at baseline and one or more than one control studies afterwards. Patients with a diagnosis of sponge kidney, renal tubular acidosis, primary hyperparathyroidism, anatomical malformations of the urinary tract, or urinary infections were not included. Two populations were identified: those who presented changes in the baseline diagnosis (139 patients, Group I) and those who presented no changes (98 patients, Group II). In these groups, no differences were observed in baseline metabolic diagnoses or in the follow-up period. Hypocitraturia was the additional diagnosis most frequently observed (43.1%), followed by Idiopathic hypercalciuria (20.8%) and abnormalities of uric acid (16.5%). In the group of 110 patients followed up for more than 3 years, 37 patients recurred (33%). Among the latter, 25 (23%) changed the baseline metabolic diagnosis vs. 12 (11%) that maintained the same diagnosis ($p < 0.002$). Changes in metabolic disorders were frequently observed in the follow up of patients with nephrolithiasis. These changes are not necessarily associated with the diet indicated or drug treatment. Hypocitraturia was the additional metabolic disorder most frequently found. In general, there is a higher recurrence rate in those patients who present changes in their biochemical parameters and undergo no treatment.

Key words: renal lithiasis, follow-up, biochemical changes

Un correcto diagnóstico metabólico y su tratamiento específico producen cambios sustanciales en la historia natural de la litiasis renal^{1,3}. Se coincide en la importancia de estudiar exhaustivamente a todo paciente con li-

tiasis renal recurrente⁴. Nuestro grupo sostiene la necesidad de evaluar a todo paciente, aun desde su primer episodio, dado que es la única manera, hasta el presente, de conocer el trastorno etiopatogénico y mediante tratamiento médico, evitar la recidiva⁵. Consideramos junto con otros autores^{6,7} que se trataría de la misma población de litiásicos tomados en diferentes momentos evolutivos. Es decir, que presentan las mismas alteraciones bioquímicas hayan formado uno o más cálculos durante su seguimiento.

Recibido: 5-X-2005

Aceptado: 27-II-2006

Dirección postal: Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5031-9703 e-mail: spiva@idim.com.ar

Se sugiere que los controles se realicen periódicamente, según criterio médico, para controlar la respuesta terapéutica, ajustar la dieta o la medicación y evaluar la adherencia al tratamiento^{8,9}.

En una serie propia de 2612 pacientes¹⁰, obtuvimos diagnósticos específicos en el 92.8% de los casos. El "criterio de diagnóstico" se refiere al hallazgo de una o más alteraciones metabólicas en el primer estudio realizado. Sin embargo, en las valoraciones periódicas que se realizan para controlar la respuesta al tratamiento, con frecuencia se observan modificaciones en los diagnósticos metabólicos iniciales que no siempre pueden explicarse por la terapéutica instituida. En estas circunstancias, se plantean las siguientes dudas: 1. ¿se debe considerar como diagnóstico únicamente al del primer estudio bioquímico o bien la suma de los trastornos hallados en los diferentes estudios realizados? y 2. ¿estos cambios influyen en la recurrencia?

Ante estos interrogantes nos propusimos como objetivos: 1. Determinar con qué frecuencia se producen cambios bioquímicos con referencia al estudio basal. 2. Cuáles son los cambios más frecuentes y si éstos influyen en la recurrencia.

Materiales y métodos

Se revisaron 864 historias clínicas de pacientes con litiasis renal estudiados metabólicamente desde 2000 a 2003. Se seleccionaron 249 que tuvieron más de un estudio metabólico de control. Fueron excluidos aquellos pacientes con riñón en esponja, acidosis reno-tubular, cistinuria, infecciones urinarias o malformaciones anatómicas, quedando un total de 237 pacientes (115 mujeres de 39 ± 8 años y 122 hombres de 42 ± 7 años) que ingresaron al estudio.

En todos utilizamos nuestro protocolo de diagnóstico⁵, evitando la toma de medicamentos que pudieran afectar el metabolismo fosfocálcico. Los estudios bioquímicos de control fueron realizados a los 237 pacientes, a intervalos de tiempos similares e incluyeron las mismas determinaciones que el basal. Todos siguieron las sugerencias dietéticas correspondientes (supervisadas por nutricionistas especializadas), tomando la medicación específica al trastorno encontrado o sin tratamiento, de acuerdo al criterio médico. En el estudio inicial y en los controles se recolectó: una muestra de sangre, 2 muestras de orina de 24 horas, y una de 2 horas en condiciones de ayuno. Se dosó creatinina, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, urea, potasio y sodio en sangre y en las 3 muestras de orina. Además se determinó citrato, oxalato, pH urinario y cistina cualitativa en ambas orinas de 24 horas. Los métodos de laboratorio fueron los siguientes: Creatinina: cinético automatizado. Calcio: analizador automatizado *Synchron CX3* (*Beckman Instruments Inc, EE.UU.*). Fósforo: ultravioleta automatizado. Magnesio: método colorimétrico (*Magnesio Calmagite*). Acido úrico: enzimático automatizado. Sodio y potasio: electrodo ion específico. Citrato: enzimático-citrato liasa. Oxalato: enzimático automatizado. Cistina: test de Brand. Urea: enzimático automatizado.

Los criterios utilizados para establecer los diagnósticos metabólicos fueron presentados previamente¹⁰. Cuando mencionamos alteraciones del ácido úrico nos referimos a la hiperuricosuria y diátesis gotosa. El número de estudios de con-

trol realizados varió entre 1 y 6 de acuerdo con el tiempo de seguimiento. Se consideró recurrencia a la eliminación de un nuevo cálculo, el crecimiento de uno previo o la aparición de otro en estudios radiográficos y/o ecográficos.

Análisis estadístico: los resultados se expresaron como media (\bar{X}) \pm 1 DS. Para la comparación de las medias se utilizó el test de Student para grupos independientes. En la comparación de proporciones se utilizó la prueba de χ^2 . En ambos casos se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos.

Resultados

El análisis de los 237 pacientes permitió diferenciar dos poblaciones (Tabla 1). Aquellos que modificaron el diagnóstico inicial (Grupo I) y los que no lo hicieron (Grupo II). El tiempo de seguimiento si bien fue mayor en el primer grupo, no alcanzó significado estadístico. No encontramos diferencias sustanciales en los diagnósticos metabólicos basales de ambos grupos, como se observa en la Tabla 2, incluyendo la hiperuricosuria que predominó en el grupo I aunque sin alcanzar significancia estadística. Siete pacientes (5%) que no tuvieron alteraciones bioquímicas en el primer estudio, sí la presentaron en el seguimiento.

La Tabla 3 muestra los cambios bioquímicos presentados en los 139 pacientes del grupo I, en el que algunos pacientes ($n = 81$) agregaron uno o más de un trastorno bioquímico en relación al estudio basal, mientras que otros ($n = 58$) cambiaron el diagnóstico basal por otro. De estos, 11 pacientes (7.9%) presentaron una alteración metabólica en el estudio inicial, que no fue observada durante el seguimiento a pesar de no mediar ningún tratamiento.

La hipocitraturia fue el diagnóstico adicional más frecuente. Estuvo asociada a hipokalemia (< 3.5 mE/l) en 16 pacientes (28.5%), 14 de los cuales recibieron tiazidas (Tabla 4).

Del resto de pacientes con hipocitraturia el 50% utilizaron tiazidas aunque no presentaron hipokalemia. Un

TABLA 1.- Comportamiento metabólico durante el seguimiento

	n	%	Seguimiento (meses)
Pacientes con cambios en las alteraciones metabólicas (G1)	139	58.6	29.7 \pm 19.1* rango 1-79
Pacientes sin cambios en las alteraciones metabólicas (G2)	98	41.4	24.8 \pm 17.3 rango 2-71
Total de pacientes	237	100	27.3 \pm 19.3 rango 1-79

* $p = NS$ (1 vs. G2)

TABLA 2.- Diagnósticos metabólicos basales

	Grupo 1		Grupo 2		p
	n	%	n	%	
Hipercalciuria idiopática	51	36.6	37	37.8	NS
Hiperuricosuria	27	19.5	14	14.3	NS
Hipomagnesuria	12	8.6	7	7.1	NS
Diátesis gotosa	8	5.8	6	6.2	NS
Hipocitraturia	8	5.8	7	7.1	NS
Hiperoxaluria	1	0.7	1	1	NS
Hipercalciuria + alt. del ácido úrico	8	5.8	10	10.2	NS
Hipercalciuria + hipocitraturia	8	5.8	7	7.1	NS
Hipocitraturia + hipomagnesuria	9	6.4	9	9.2	NS
Sin alteraciones metabólicas	7	5			
Total	139	100.0	98	100.0	

alt.: alteración; NS: no significativo

TABLA 3.- Cambios bioquímicos en 139 pacientes (Grupo I)

	n	%
Hipocitraturia	60	43.1
Hipercalciuria idiopática	29	20.8
Hiperuricosuria	23	16.5
Hipomagnesuria	13	9.3
Sin actividad metabólica	11	7.9
Hiperoxaluria	5	3.5
Hipocitraturia + hipomagnesuria	2	1.4

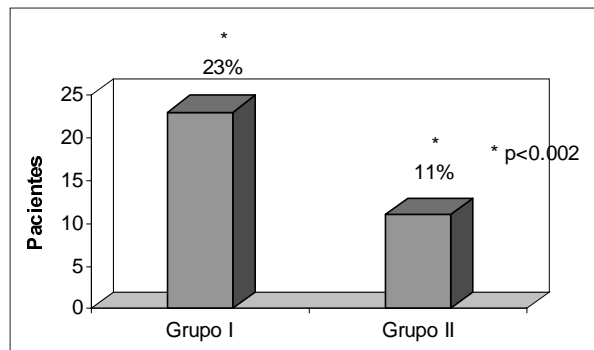
TABLA 4.- Hipocitraturia vinculada al potasio sérico

	n	%
Normopotasémicos	40	66.7
Con hipopotasemia relacionada a tiazidas	14	23.3
Con hipopotasemia no relacionada a tiazidas	6	10.0

10% de pacientes con hipocitraturia presentaron hipokalemia cuya causa no pudo ser aclarada.

De los 23 pacientes que presentaron hiperuricosuria en el seguimiento, 16 (69.5%) habían recibido tiazidas. Entre estos 9 (56%) mostraron significativo incremento de la uricemia ($p < 0.05$) aunque dentro de valores normales.

De los 12 pacientes con hipomagnesuria agregada, 7 (58%) estuvieron recibiendo tiazidas. De 110 pacientes seguidos por nuestro grupo por más de 3 años, 37



Grupo I: tiempo de seguimiento = 47.1 ± 17 meses
 Grupo II: tiempo de seguimiento = 45.3 ± 15 meses
 $p = NS$

Fig. 1.- Recurrencia en 110 pacientes

(33.6%) presentaron recurrencia de su litiasis. La Fig. 1 muestra que la recurrencia fue significativamente mayor en aquellos que modificaron su alteración inicial ($p < 0.002$) la misma no estando asociada al período de seguimiento.

Diagnósticos similares fueron obtenidos en los pacientes recurrentes con o sin cambios en las alteraciones bioquímicas.

De los 25 pacientes recurrentes del grupo I, en 22 no se corrigieron las alteraciones bioquímicas que se modificaron con respecto al estudio basal. Esto fue debido a diferentes razones: en algunos casos el paciente no realizó el tratamiento indicado para la alteración inicial, en otros el paciente no aceptó el agregado de nuevas drogas, y finalmente en algunos casos no se corrigió la modificación o el agregado de otra alteración en relación al estudio inicial. Por lo tanto, en este grupo sólo 3 pacientes presentaron recurrencia a pesar de un adecuado tratamiento bioquímico.

De los 12 pacientes recurrentes del grupo II, 10 no fueron exitosamente tratados. Es decir, no pudieron controlar la alteración inicial por falta de adaptación al tratamiento o por tratamiento insuficiente.

En resumen, de los 110 pacientes seguidos por nuestro grupo, 5 (4.5%) presentaron recurrencia a pesar de un adecuado tratamiento de su trastorno inicial y/o de los encontrados durante el seguimiento.

Discusión

Más de un 50% de nuestros pacientes con nefrolitiasis presentaron cambios bioquímicos durante el seguimiento. Estos cambios no estuvieron relacionados con el tiempo de seguimiento ni con los diagnósticos basales en ambos grupos (I y II).

La hipocitraturia fue el diagnóstico agregado más común (43.1%). La misma puede ser secundaria al uso de

tiazidas o bien provocada por modificaciones dietarias. Es bien conocida la asociación de hipocitruuria inducida por el uso de tiazidas al producir acidosis intracelular por hipokalemia¹¹. En nuestra población sólo un 50% recibió tiazidas y de estos sólo la mitad presentó hipokalemia. Probablemente la razón de una menor asociación de hipokalemia relacionada al uso de tiazidas con respecto a otras series¹², se deba al uso concomitante en nuestro grupo de hidroclorotiazida con amiloride, un diurético ahorrador de potasio. En definitiva, la asociación de hipocitruuria e hipokalemia fue observada sólo en un tercio de los pacientes. Por lo tanto, muchas de las hipocitruurias ocurrieron con potasio en el rango normal, lo cual sugeriría otros mecanismos responsables, como el alto consumo de proteínas animales¹³ o el incremento de la ingesta de sodio¹⁴ a pesar de las indicaciones dietarias para evitar su exceso.

La hipercalcemia idiopática y las alteraciones del ácido úrico representaron el 37.3% de las alteraciones agregadas. Los cambios en la dieta de estos pacientes podrían jugar un rol importante¹⁵. Es conocido el aumento en la excreción de calcio ante el incremento en la ingesta proteica. Los mecanismos, no totalmente aclarados, podrían estar vinculados a la carga ácida, que conduce a una leve acidosis metabólica, que se compensa a nivel óseo y tubular¹⁶. Está demostrado que los litiasis presentan una mayor sensibilidad a la acción calciúrica tanto de las proteínas animales como del sodio de la dieta¹⁷. La aparición de hipercalcemia en los controles bioquímicos, vinculada a un exceso de calcio en la dieta, nos parece poco probable, dado que la misma debería haberse puesto de manifiesto en el estudio basal. Por otro lado, las valoraciones nutricionales de nuestros pacientes demuestran que es poco frecuente que la ingesta de calcio supere el gramo diario. También las dietas ricas en proteínas animales afectan el metabolismo del ácido úrico, generando un aporte de purinas que favorece el aumento de la carga filtrada de ácido úrico y por ende un incremento en la excreción del mismo¹⁸. De los 23 pacientes que agregaron hiperuricosuria en los controles, 16 recibieron tiazidas, 10 de los cuales (62.5%) desarrollaron hiperuricemia que podría explicar el aumento en la excreción. En los 13 pacientes restantes no pudimos aclarar la aparición de la hiperuricosuria. Pak y col.¹⁹, en pacientes con nefrolitiasis cálcica, medicados con diuréticos tiazídicos por un período de 36 meses promedio, encontró elevación del ácido úrico sérico en los 21 pacientes estudiados y un transitorio o persistente aumento del ácido úrico urinario en 12 de ellos.

Es habitual el hallazgo de hiperuricemia en pacientes tratados con tiazidas. El mecanismo se vincula a un aumento en la reabsorción proximal de sodio y ácido úrico, en presencia de depleción de volumen²⁰.

Otra posibilidad para explicar la hiperuricosuria podría ser el carácter intermitente en la expresión de dicho trastorno²¹.

Parte de las hiperoxalurias agregadas podrían estar justificadas por un aumento en el consumo de infusiones ricas en oxalatos, como son el te, café, mate o cítricos, a los que son afectos los pacientes cuando se los induce a aumentar el ingreso de líquidos. Otro mecanismo podría estar relacionado a la carga de calcio que se utiliza en la preparación del estudio basal, que produciría un mayor complejamiento a nivel intestinal con el oxalato, que enmascararía probables hiperoxalurias. Mientras que en los estudios controles, las dietas habituales de estos pacientes, al tener probablemente menor contenido de calcio, aumentan la disponibilidad intestinal del ion oxálico favoreciendo su absorción¹⁵.

No es fácil explicar el agregado de las hipomagnesurias. El magnesio se excreta en función del ingreso del mismo, por lo que una caída en la ingesta es seguida de inmediato por una profunda caída en su excreción²², y en casos de deficiencia de magnesio de origen dietario la excreción puede acercarse a cero²³. Creemos que la dieta podría explicar algunas de las hipomagnesurias agregadas. Los diuréticos tiazídicos, cuando son administrados en forma crónica, producen un leve y variable incremento en la excreción de magnesio²⁴. Al utilizar en nuestro medio diuréticos tiazídicos asociados a amiloride, el efecto ahorrador de magnesio de este diurético podría disminuir en forma significativa la pérdida de magnesio por las tiazidas e incluso por los diuréticos de asa.

En once de nuestros pacientes (7.9%) que presentaron alteraciones bioquímicas en el estudio basal, las mismas no persistieron durante el seguimiento a pesar de no haber recibido tratamiento dietético ni medicamentoso. La explicación no es clara, teniendo en cuenta que nuestro protocolo sólo estabiliza el aporte de calcio sin modificar la dieta habitual. Es poco probable que algunos de nuestros pacientes hubieran variado sus hábitos alimentarios a tal punto de modificar los diagnósticos en los controles. En general, nuestras recomendaciones dietéticas están dirigidas al trastorno hallado y no cambian sustancialmente los hábitos alimentarios del paciente.

Sin embargo, no todos los nuevos diagnósticos hallados pudieron ser atribuidos a cambios dietéticos o efecto tiazídico. De hecho, un 42% de los pacientes (Grupo II), no modificaron su diagnóstico inicial. La posibilidad de fallas diagnósticas en el estudio inicial parecería poco probable ante la coincidencia en los diagnósticos basales en ambos grupos y su similitud con los descriptores por otros autores⁷. No encontramos en la literatura estudios de seguimiento en litiasis renal que contemplen dejar sin tratamiento a los pacientes y evaluar si cambian o no sus diagnósticos basales.

La recurrencia en 110 pacientes seguidos por más de 3 años fue del 33%. Dado el alto grado de la misma, que difiere con otras series^{25, 26}, nos propusimos analizar las probables causas.

Observamos una recurrencia significativamente mayor en aquellos que modificaron el diagnóstico basal. La falta de corrección de las modificaciones bioquímicas, ya sea por no cumplir el tratamiento indicado o por falta de prescripción del mismo, fueron la causa a nuestro criterio de la mayor recurrencia. Esto remarca el valor que tienen las modificaciones bioquímicas en la evolución del paciente nefrolitiásico y la importancia de corregir las mismas, si se quiere disminuir la recidiva. Esto queda en evidencia al demostrar que en los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado a lo largo de su seguimiento, sólo se observó recurrencia en el 4.5%.

Es difícil precisar la variación de los estudios metabólicos en su totalidad, pues habría que tener pacientes con litiasis renal sin tratamiento, evaluados en más de una oportunidad. Los controles no litíasicos, no servirían de referencia. Los resultados diagnósticos que obtuvimos, similares a los publicados en las principales series²⁷,²⁹ avalan la utilidad de nuestros datos.

En conclusión, son frecuentes las modificaciones de las alteraciones metabólicas en la evolución de los pacientes nefrolitiásicos. La hipocitraturia fue el trastorno metabólico más comúnmente agregado en nuestra serie. No siempre los cambios bioquímicos pudieron ser explicados por la dieta o el tratamiento farmacológico instituido. La recurrencia es mayor en los que modifican los parámetros bioquímicos que no son corregidos en su evolución. Finalmente, creemos que es probable que existan poblaciones con diferente dominancia genética que hace que algunos pacientes puedan modificar el trastorno inicial, mientras que otros no. En la práctica diaria, parecería lógico tratar cada una de las alteraciones bioquímicas que se presenten a fin de disminuir la recurrencia, hasta que se pueda encontrar el verdadero mecanismo patogénico.

Bibliografía

- del Valle EE, Spivacow FR, Bogado C, Zanchetta JR. Recurrencia de nefrolitiasis en pacientes con alteraciones metabólicas bajo tratamiento. *Rev Nefrol Dialisis Transpl* 1990; S: 58.
- Yendt ER, Cohan M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.
- Preminger GM, Harvey JA, Pak CYC. Comparative efficacy of "specific" potassium citrate therapy vs conservative management in nephrolithiasis of mild-moderate severity. *J Urol* 1985; 134: 658-61.
- Consensus Conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 1988; 260: 977-81.
- del Valle EE, Spivacow FR, Zanchetta JR. Evaluación metabólica ante el primer episodio de litiasis renal. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 69-74.
- Smith CH. When should stone patient be evaluated? *Medical Clinics of North America* 1984; 68: 455-9.
- Curhan GC. A 44 Year-Old woman with kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 1107-14.
- Mardis HK, Parks JH, Muller G, Ganzel K, Coe FL. Outcome of metabolic evaluation and medical treatment for calcium nephrolithiasis in a private urological practice. *J Urol* 2004; 171: 85-8.
- Shekarriz B, Stoller ML. Metabolic evaluation of stone disease. *Braz J Urol* 2001; 27: 10-8.
- del Valle EE, Spivacow FR, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes litíasicos. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 417-22.
- Pak CYC, Peterson R, Sakhaee K, Fuller C, Preminger G, Reisch J. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 1985; 79: 284-8.
- Pak CYC. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 371-7.
- Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1988; 34: 544-55.
- Pak CYC. Citrate and Renal Calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 420-5.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
- Lemann J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Disorders of bone and mineral metabolism, edited by Fredric L Coe and Murray J Favus, New York: Raven Press Ltd, 1992; pp 685-706.
- Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292-6.
- Coe FL, Moran E, Kavalich AG. The contribution of dietary purine over-consumption to hyperpuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J Chronic Dis* 1976; 12: 793-800.
- Pak CY, Tolentino R, Stewart A, Galosy RA. Enhancement of renal excretion of uric acid during long-term thiazide therapy. *Invest Urol* 1978; 16: 191-3.
- Weinman EJ, Eknayan G, Suki WN. The influence of extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 1975; 55: 283-91.
- Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 424-31.
- Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 61-85.
- Carney SL, Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1981 65: 180-8.
- Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Mechanisms of amiloride stimulation of Mg²⁺ uptake in immortalized mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1997; 272: F249-F256.
- Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: 679-84.
- Barco P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761-4.
- Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. An Update of a 1980 Protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-9.
- Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1142-52.
- Weisinger JR, Bellorín-Font E. Experiencia Latino-Americana em Litiasis Renal. Venezuela. En: Calcúlose renal. Fisiopatología, Diagnóstico. Tratamiento. N Schor, I Pfeferman Heilberg (eds), Sao Paulo: Servier; 1995; pp 354-9.