

ALTERACIONES METABOLICAS EN 2612 PACIENTES CON LITIASIS RENAL

ELISA DEL VALLE, RODOLFO SPIVACOW, JOSE R. ZANCHETTA

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

Resumen La litiasis renal constituye por su frecuencia la 3ra alteración de las vías urinarias. La prevalencia en la Ciudad de Buenos Aires es del 4%, según estudios recientes. Se presentan los resultados metabólicos de 2612 pacientes estudiados con un mismo protocolo ambulatorio para estudio bioquímico de litiasis renal. Se encontraron alteraciones en 2423 pacientes (92.8%). El 61.5% como única alteración y 31.2% en forma asociada. No pudimos obtener diagnóstico en 189 pacientes (7.2%). Los diagnósticos más frecuentes como única alteración fueron la hipercalciuria idiopática en el 31.2%, la hiperuricosuria y diátesis gotosa en el 9.4 y 5.4% respectivamente. Otros diagnósticos fueron hipomagnesuria (6.7%), hiperparatiroidismo primario (2.6%), hiperoxaluria (1.3%) y cistinuria (0.45%). La hipercalciuria asociada a otros diagnósticos se observó en el 58.1% y los trastornos del ácido úrico en el 36.8%. Además de los trastornos metabólicos descriptos observamos un 12% de pacientes con bajo volumen urinario. Estos datos están en concordancia con la mayoría de las series publicadas y resaltan la importancia de encontrar un diagnóstico bioquímico en estos pacientes que permita el tratamiento específico que evite la recurrencia.

Abstract *Metabolic abnormalities in 2612 patients with nephrolithiasis.* Nephrolithiasis is one of the most frequent pathologies of the urinary tract. Its prevalence in the city of Buenos Aires is 4%. Different biochemical and physiological disturbances may create an environment conducive to renal stone formation. We present the results of an ambulatory evaluation in 2612 patients for the purpose of updating the classification of nephrolithiasis. An abnormal urinary biochemistry was observed in 2423 patients (92.8%) that could be classified in 15 categories. A single diagnosis was documented in 61.5% of the patients, and the remaining 31.2% had more than one diagnosis (concurrent abnormalities). No abnormality was found in 189 stone formers (7.2%). Idiopathic hypercalciuria was the most frequent abnormality, it was encountered in 31.2%; hyperuricosuria and gouty diathesis (presence of urine pH < 5.5, with normal or high uricemia) accounted for 9.4% and 5.4% of patients, respectively. On the other hand, hypomagnesuria affected 6.7% of the stone formers and hypocitraturia was observed in 4.5%. Primary hyperparathyroidism, hyperoxaluria and cystinuria were seen less frequently in 2.6%, 1.3 and 0.45% of patients. Low urine volume was found in 12% of the patients. Among those patients with more than one abnormality, we found that hypercalciuria together with hyperuricosuria and hypocitraturia (12%) was the prevalent association followed by hypercalciuria with hyperuricosuria (9.1%). Our results show the importance of studying nephrolithiasis patients from a biochemical point of view, since this is the only way to achieve a diagnosis of the metabolic abnormality and introduce a specific therapy to prevent recurrence.

Key words: nephrolithiasis, metabolic abnormalities, epidemiology

La litiasis renal es una patología relativamente frecuente que afecta a adultos jóvenes y económicamente activos. Se caracteriza por su elevada recurrencia. Sus complicaciones van desde una infección urinaria a la pérdida de la función renal¹.

Según un estudio reciente² la prevalencia en la Ciudad de Buenos Aires es del 4% para la población general (3.6% en mujeres y 4.3% en los hombres). Si bien es frecuente entre la 3^{ra} y 4^a décadas de la vida, puede aparecer a cualquier edad^{3,5}, incluso en niños, en donde suele manifestarse con hematuria^{6,7}.

Diferentes alteraciones de la composición química de la orina pueden crear un medio favorable para la formación de cálculos renales.

A través de estudios de la química urinaria se puede determinar cual o cuáles son las alteraciones que presenta el paciente y de esta manera instituir una terapéutica adecuada para corregir la misma y procurar evitar la recidiva.

Los estudios metabólicos se realizan en el mundo desde hace aproximadamente 30 años y se han ido perfeccionando con el fin de lograr mayores índices diagnósticos^{8,10}.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en pacientes con litiasis renal, evaluados desde el punto de vista bioquímico con un mismo protocolo ambulatorio de estudio. Nuestros hallazgos se comparan con los de la literatura.

Recibido: 22-IV-1999

Aceptado: 3-VIII-1999

Dirección postal: Dra. Elisa del Valle, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4816-0831

E-mail: idim@idim.com.ar

Material y métodos

De 1990 a 1995 se realizó estudio metabólico a 2 612 pacientes con litiasis renal. El diagnóstico de litiasis renal se confirmó por la presencia de cálculo en radiografía y/o ecografía, eliminación espontánea o instrumental del mismo. De éstos, 1525 fueron hombres (58.4%), con una edad promedio de 44 ± 13 años y 1087 mujeres (41.6%), con una edad media de 42 ± 11 años. Los pacientes fueron evaluados, como mínimo, un mes después de un episodio atribuido a litiasis renal y como máximo 12 a 36 meses del mismo, en ausencia de infección u obstrucción urinaria. A todos los pacientes se los estudió con nuestro protocolo para evaluación bioquímica de litiasis renal¹¹, que consiste en estabilizar la dieta durante 7 días con un aporte de 1200 mg de calcio y 100 mEq de sodio, evitando la toma de medicamentos que puedan afectar el metabolismo fosfocálcico. El día 6^{to} y 7^{mo} se realiza una recolección de orina de 24 hs (períodos "A" y "B" respectivamente). Dichas muestras se mantienen refrigeradas en recipientes plásticos sin agregados de conservadores. Una fracción de la última diuresis del período "B" se recolecta en el laboratorio para determinar pH y análisis del sedimento. A continuación se extrae sangre en ayunas, se ingieren 300 ml de agua destilada y luego se recolecta orina de las 2 horas subsiguientes (período "C").

En sangre y en las tres orinas ("A", "B" y "C") se determinan calcio y magnesio (espectrofotometría de absorción atómica), fósforo (método de Daly-Ertingshausen), creatinina (reacción de Jaffé), sodio y potasio (electrodo ion específico), ácido úrico (método enzimático). A su vez en los períodos A y B se dosan citrato (enzimático citrato-liasa) y oxalato (método enzimático) y se determina cualitativamente la cistina (reacción de Brand). En aquellos casos en los cuales se sospecha Hiperparatiroidismo primario (HPP) se mide PTH sérico por IRMA.

Dado que nuestro protocolo no incluye un estudio de acidificación tubular, el diagnóstico de acidosis tubular renal no figura en esta serie. El mismo se establece durante el seguimiento de los pacientes.

Con los valores obtenidos en 84 testigos normales sometidos a igual protocolo (Tabla 1), se definió: hipercalcemia idiopática (HI) como la excreción de calcio superior a 300 y 220 mg/día en hombres y mujeres respectivamente, o superior a 4 mg/Kg de peso con normocalcemia y la ausencia de otra causa de hipercalcemia. Además se clasificaron las hipercalcemias en dos tipos: absorbiva o de ayuno según que los índices calcio/creatinina en orina de ayuno y calcio por 100 ml de filtrado glomerular fueran inferiores o superiores a 0.11 respectivamente. La llamada hipercalcemia renal, que presenta una excreción de calcio elevada en condiciones de ayuno y que desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, no pudo ser discriminada con nuestro protocolo al no medirse PTH en todos los sujetos.

La Hiperuricosuria (Uo) se definió como la excreción superior a 800 mg/d o 750 mg/d en hombres y mujeres respectivamente o superior a 600 mg/litro de diuresis, la hipomagnesuria absoluta (Mg), como la excreción inferior a 70 mg/d y la hiperoxaluria (Ox), como la excreción de oxalato superior a 45 mg/d. Se consideró hipocitraturia (Cit), a la eliminación de citrato inferior a 350 mg/d. Los criterios diagnósticos de diátesis gotosa (DG) y cistinuria (Cis) fueron pH ácido (< 5.5) con o sin hiperuricosuria, y excreción de cistina > 250 mg/día, respectivamente.

La recolección de dos orinas de 24 horas se realizó con el objeto de promediar ambos valores para disminuir el error.

En todos los pacientes se incluyó un estudio de saturación urinaria, mediante un programa computarizado, (ACTILIT), con el objeto de evaluar el riesgo de cristalización para diferentes sales.

TABLA 1.- Valores de testigos normales: dieta con 1.200 mg de calcio

	Total	Mujeres	Hombres	Unidades
Número	84	40	44	-
Edad	35	34 ± 2	36 ± 3	años
Talla	1.66	1.58	1.75	metros
Peso	70	64	76	Kg
Sup. corp.	1.75	1.63	1.89	m ²
Calcio-dieta	1 200	1 200	1 200	mg/día
Calciuria 24 hs	222	178 ± 17	278 ± 20	mg
Ca/Cr 24 hs	0.16 ± 0.02			
	2 hs	0.08 ± 0.01		
Uricosuria 24 hs	615	560 ± 30	670 ± 39	mg

Se realizaron análisis estadísticos standards (Test de "t" de Student, Chi cuadrado y Diferencias entre Proporciones) para la evaluación de los resultados¹², utilizando el programa Tadpole (Elsevier-Biosoft, Cambridge, UK).

Resultados

Se encontraron alteraciones metabólicas en 2 423 pacientes (92.8%) que fueron arbitrariamente divididos en dos grupos: aquellos con una sola alteración metabólica y aquellos pacientes con alteraciones asociadas (Tabla 2). No se encontraron trastornos metabólicos en el 7.2% de los casos. En la Tabla 3 se muestra la distribución porcentual de los trastornos metabólicos únicos en 2 612 pacientes. Se observa un predominio marcado de la hipercalcemia idiopática (816 pacientes) igualmente distribuidos entre absorbivas y de ayuno (Figura 1).

Las alteraciones metabólicas asociadas representaron el 31.2% del total y fueron divididas de acuerdo a su frecuencia en 5 grupos cuyas características se observan en la Tabla 4. Los dos primeros grupos de la tabla 4 representan el 22% de los pacientes estudiados.

La hipercalcemia idiopática como única alteración o asociada a otras alteraciones se observó en 1 518 pacientes (58.1%) del total estudiado, mientras que los trastornos del ácido úrico (solos o combinados) estuvieron presentes en 961 pacientes (36.8%). La hipocitraturia (pura y asociada) fue observada en 593 pacientes (23%) del total, mientras que la hipomagnesuria (pura y asociada) en el 15.9%.

En los hombres predominó la hipercalcemia Idiopática de tipo absorbivo (55%) sobre la de ayuno, aunque sin alcanzar significado estadístico, mientras que en las mujeres la proporción de ambos tipos de HI fue similar (50.7% absorbiva y 49.3% ayuno).

La calciuria promedio en los períodos A y B de las mujeres con HI absorbiva y de ayuno fue 267 ± 47 y 293 ± 62 mg/d respectivamente ($p < 0.001$), mientras que en

TABLA 2.— Alteraciones metabólicas en 2 612 pacientes litíasicos

	N° pacientes	%
Alt. met. únicas	1 608	61.6
Alt. met. asociadas	815	31.2
Sin alteración metabólica	189	7.2
Total	2 612	100

TABLA 3.— Alteraciones metabólicas únicas en 2 612 pacientes litíasicos

	N° pacientes	%
Hiper calciuria	816	31.2
Hiperuricosuria	246	9.4
Hipomagnesuria	173	6.7
Diátesis gotosa	142	5.4
Hiperparatiroidismo primario	66	2.6
Hiperoxaluria	35	1.3
Cistinuria	12	0.45

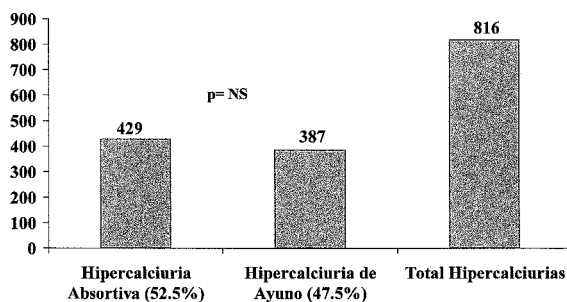


Fig. 1.— Hiper calciuria absortiva y de ayuno como única alteración

TABLA 4.— Alteraciones metabólicas en 2 612 pacientes litíasicos

	N° pacientes	%
Hiper calciuria-Hiperuricosuria		
Hipocitraturia	336	12.9
Hiper calciuria-Hiperuricosuria	238	9.1
Hiper calciuria-Hipomagnesuria	102	3.9
Hiper calciuria-Hipomagnesuria		
Hipocitraturia	27	1.03
Hipocitraturia-Hipomagnesuria	112	4.3
Total	815	31.2

los hombres fue 370 ± 58 y 385 ± 86 mg/d, para absortivas y de ayuno respectivamente ($p < 0.05$).

Hubo una clara preponderancia masculina en los trastornos del ácido úrico. De 246 pacientes con hiperuricosuria, como única alteración, 173 fueron hombres y 73 mujeres. Mientras que la asociación de hiperuricosuria e hiperuricemia sólo fue observada en hombres. El valor medio del pH urinario en los pacientes con diátesis gotosa fue de 5.2 ± 0.2 , mientras que en los pacientes hiperuricosúricos el pH fue 6.1 ± 0.3 .

La prevalencia de HPP (diagnosticada sólo por estudios bioquímicos) fue del 2.6%, sin diferencias entre ambos sexos.

El 50% de los hombres con HPP presentó niveles de uricemia elevados (superiores al límite máximo normal), mientras que en las mujeres la media de la uricemia (5.5 ± 0.5) fue superior al valor medio de nuestra población no litíásica (4.1 ± 1.1 ; $p < 0.001$), aunque dentro de valores normales.

La hipomagnesuria como único diagnóstico afectó en proporciones similares a hombres y mujeres (55 y 45% respectivamente), mientras que la hipocitraturia pura predominó en los hombres (60%; $p < 0.001$).

La hiperoxaluria la encontramos en el 1.3% como único diagnóstico. Sólo 12 pacientes (0.4% del total) presentaron cistinuria con una relación 3/2 en favor de la mujer.

Además de los trastornos metabólicos descriptos observamos en 320 pacientes (12%) un bajo volumen urinario ($< 1\ 000$ ml/día), no encontrando diferencias entre ambos sexos.

Discusión

Se han publicado distintas series estadísticas basadas en la composición fisicoquímica del cálculo^{13, 14}, o clasificaciones etiológicas de alteraciones metabólicas, utilizando distintos protocolos de estudios^{10, 15}.

La frecuencia de trastornos metabólicos implicados en la patogénesis de la urolitiasis depende: de diferentes métodos de estudios; de la influencia de las variables dietéticas¹⁶; de factores raciales¹⁷ y/o sociales¹⁸. Esto explica su variabilidad entre los distintos continentes, de un país a otro y aun entre regiones de un mismo país¹⁹.

Desde la introducción en la práctica médica de los estudios metabólicos en pacientes nefrolitíasicos, la recurrencia de los mismos se ha reducido notablemente (80-90%) al permitir un tratamiento dirigido o específico del paciente^{20, 22}.

El objetivo de este trabajo es presentar la clasificación y criterios diagnósticos en 2612 pacientes litíasicos estudiados con un mismo protocolo ambulatorio, previamente descripto¹¹. Utilizando esta metodología obtuvimos diagnósticos en el 92.8% de los pacientes, cifra si-

milar al 88.8% encontrado por Weisinger²³ o el 96% de Levy¹⁰, en sitios distantes como Venezuela y Dallas respectivamente. En cambio los resultados son superiores a la serie de Massari, en Córdoba²⁴ quien en 512 pacientes llega a un 77% de diagnósticos. Las diferencias en los resultados podrían estar vinculadas²⁴ a la diferente preparación de los pacientes en los protocolos (dieta libre, dieta controlada, suplementada con calcio), a la metodología analítica empleada, a la selección de los pacientes o la actividad litogénica previa.

La litiasis renal predominó en el sexo masculino en esta serie (relación: 1.4/1) ($Z = 8.47$, $p < 0.01$). Estos valores fueron levemente menores al 2.1/1 encontrado por Massari en la Ciudad de Córdoba²⁴ y claramente menores al 5/1 de la última Conferencia de Consenso en litiasis renal²⁵.

El 61.6% presentó alteraciones metabólicas únicas y el 31.2% más de una alteración metabólica (asociadas), al contrario de lo hallado por Levy y col¹⁰² quienes encontraron un predominio de los trastornos asociados (58.7%). La hipercalcemia idiopática fue la alteración más frecuente, tanto como único trastorno como en forma asociada, representando el 58.1% del total. A pesar que hubo predominio del tipo absorbivo sobre el de ayuno, en el grupo total, éste no alcanzó significado estadístico.

En los hombres, en cambio, predominó la hipercalcemia de tipo absorbivo en relación a la de ayuno, mientras que no encontramos diferencias entre ambos tipos de hipercalcemia, en las mujeres. Hubo mayor excreción de calcio en los pacientes con hipercalcemia de ayuno en relación a la absorbiva, tanto en hombres como mujeres, alcanzando en ambos casos significancia estadística ($p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente).

En algunos pacientes, se midió PTH y marcadores del remodelado óseo, su número no fue suficiente como para poder discriminar hipercalcemias renales de las de origen óseo. De todos modos nuestra impresión es que con los métodos disponibles, para el estudio del paciente con nefrolitiasis, es reducido el número de casos que se pueden incluir en estas dos categorías. A pesar del avance en la fisiopatología de las hipercalcemias en cuanto al rol del incremento de $1.25(\text{OH})_2 \text{ vit D}^{26, 28}$ o ciertas interleukinas^{29, 30}, todavía no hay datos concluyentes para diferenciar la hipercalcemia absorbiva de la de ayuno. Creemos que podrían ser variantes de una misma entidad, como fue sugerido por Coe y col³¹. Sí, consideramos importante distinguir la hipercalcemia por exceso de ingesta, ya sea de proteínas de origen animal, de sodio o productos lácteos (hipercalcemia dieta dependiente) de la hipercalcemia que persiste con bajo aporte de calcio (hipercalcemia dieta independiente), dado que tiene implicancia para el tratamiento, porque la restricción de calcio en la última puede provocar balance cálcico negativo, que sostenido en el tiempo puede llevar a la pérdida de contenido mineral óseo³².

Como está descrito³³, las alteraciones del ácido úrico predominaron en el sexo masculino. Encontramos que del total de hiperuricosúricos un 70% fueron hombres mientras que cuando se le asoció hiperuricemia, en el 100% pertenecieron al sexo masculino.

Dentro de las alteraciones del ácido úrico encontramos diátesis gotosa en el 5.4% de los sujetos estudiados. Estos pacientes no sólo presentaron un pH urinario francamente ácido (significativamente más bajo que los hiperuricosúricos) sino que también mantuvieron un riesgo aumentado para cristalizar ácido úrico en los estudios de sobresaturación relativa que se les realizaron. Es importante poder diferenciar estas dos alteraciones pues el tratamiento específico es diferente para cada una de ellas.

En total, si se incluyen los trastornos únicos o asociados del ácido úrico y la diátesis gotosa, encontramos un 36.8% de pacientes con alteraciones vinculadas al metabolismo del ácido úrico, que es superior al 28.7% de la serie de Massari²⁴, e inferior al 45.8% encontrado por Pak¹⁰ a pesar que nuestra población consume probablemente más proteínas de origen animal que los habitantes de Dallas.

La hipomagnesuria estuvo presente en la misma proporción que la serie descrita anteriormente¹⁰ y no hubo predominancia entre sexos. La asociación con hipocitraturia la observamos en el 4.3% de los casos. La hipocitraturia pura predominó en los hombres (60%). Como único diagnóstico y asociada fue observada en el 22.7% de los casos, similar a la serie de Pak¹⁰, aunque inferior a los valores encontrados en un estudio multicéntrico de Brasil, donde la hipocitraturia fue la alteración más frecuente (62%) seguida de hipercalcemia idiopática en el 40% de los casos³⁴. Debido a que nuestro protocolo no incluye pruebas de acidificación tubular, no podemos distinguir entre hipocitraturias idiopáticas o secundarias a acidosis tubular distal completa o incompleta. Por otro lado la diarrea crónica no es causa frecuente de hipocitraturia en nuestro grupo poblacional. El HPP fue observado en un 2.6% de los casos, similar al descrito recientemente en 2 series^{35, 36}. La mitad de los hombres presentaron hiperuricemia asociada, mientras que las mujeres si bien presentaron valores normales, el valor medio de la uricemia fue significativamente mayor que las no litiásicas. Está descrito una alteración en la excreción renal de ácido úrico en pacientes con HPP e hipercalcemia, que podría explicar estos hallazgos³⁷.

La cistinuria la encontramos en una pequeña proporción de pacientes litiásicos, como está descrito en la literatura^{10, 38}, con ligera preponderancia en las mujeres.

La hiperoxaluria la observamos en el 1.3% como único diagnóstico. En todos los casos se trataron de hiperoxalurias secundarias principalmente a factores dietéticos (excesos en el consumo de ciertos alimentos o

infusiones ricas en oxalatos) y en menor proporción a síndromes de mala absorción intestinal. Por las características de nuestra población no observamos hiperocalurias primarias.

El bajo volumen urinario representa un factor de riesgo para la cristalización, dado que provoca un aumento de la saturación urinaria. Encontramos que un 12% de nuestros pacientes, sin diferencia de sexos, presentaron bajo volumen urinario. Estos valores son similares a los encontrados en la serie de Pak¹⁰.

De los 2 612 pacientes analizados, no hallamos alteraciones metabólicas en el 7.2%, similar a otras series^{10, 23}, e inferior a la de Massari²⁴. En un estudio publicado recientemente por nuestro grupo³⁹ encontramos que un 30% de estos pacientes presentaron una alteración bioquímica cuando se les repitió el estudio bajo dieta habitual. Probablemente, debido al carácter intermitente de muchas de las alteraciones metabólicas, un estudio negativo inicial, no es suficiente para descartar un desorden metabólico y sería conveniente repetirlo, bajo dieta habitual, en un tiempo prudencial.

En el caso de alteraciones asociadas (31.2% de nuestros pacientes), es necesario el tratamiento de cada una de ellas para evitar la recidiva. En un grupo de 110 pacientes litiasicos, seguidos por más de 3 años³⁹ la recurrencia fue significativamente mayor en aquellos que presentaban más de una alteración metabólica no corregida durante el seguimiento. En conclusión, los resultados presentados en nuestro trabajo, en coincidencia con los de otros grupos^{23, 24, 25}, enfatizan el valor de los estudios bioquímicos reglados en la evaluación de los pacientes con nefrolitiasis. Esto permite un tratamiento dirigido a corregir las alteraciones metabólicas, a través de modificaciones en la dieta y/o el uso de medicamentos que eviten la recurrencia.

Bibliografía

1. Preminger GM: The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol* 1989; 141: 760-3.
2. Pinduli I, Spivacow FR, Vidal S, et al. Prevalence of urolithiasis in the City of Buenos Aires, Argentina, 1998. In: Abstracts, XVth International Congress of Nephrology XIth Lati-american Congress of Nephrology. Buenos Aires, mayo 2.6, 1999, p. 279.
3. Pyrah LN. Clinical Picture of Renal and Ureteric calculus. In: Renal calculus. Berlin: Springer-Verlag 1979; p 185-209.
4. Ljunghall S, Hedstrand H. Epidemiology of renal stone in middle-aged population. *Acta Med Scand* 1975; 197: 439-45.
5. Marshall V, White RH, De Saintonge MG, Tressider GC, Blandy JP. The natural history of renal and ureteric calculi. *Br J Urol* 1975; 47: 117-24.
6. Stapleton FB, Roi III S, Noc HN, Jerkins GI. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310: 1345-8.
7. Mallone JI, Lowitt S, Duncan JA, Shah SC. Hematuria e hipercalciuria en niños con diabetes mellitus. *Pediatrics* (ed. española) 1987; 23 (5): 80-2.
8. Pak CYC, Britton F, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-30.
9. Dumolin G, Haton D, Wolf JP, et al. Étude comparée de la calciurie, de l'oxalurie et de l'uricurie dans la lithiase oxalocalcique. *Nephrologie* 1984; 5: 189-91.
10. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory Evaluation of Nephrolithiasis: An Update of a 1980 Protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-9.
11. Mocellini Iturralde JA, Zanchetta JR: Litiasis renal: actualización y experiencia en el estudio metabólico y en el tratamiento médico quirúrgico. *Arch Españoles Urol* 1982; 35: 89-102.
12. Snedecor GW and Cochran WG. Statistical methods. VI Ed. Iowa State University Press; Ames 1969.
13. Lagergren C. Biophysical investigations of urinary calculi. An X-ray crystallographic and microradiographic study. *Acta Radiol* (Stockl) suppl 1956; 133: 1-71.
14. El Ili AS. Composition of urinary calculi from normocalciuric patients in Egypt. *J Coll Sci King Saud Univ* 1984; 15 (2): 565-71.
15. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1142-52.
16. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J Chronic Dis* 1979; 32: 468-76.
17. Andersen DA. Historical and geographical differences in the pattern of incidence of urinary stones considered in relation to possible aetiological factors. In: Proc. Renal Stone Res. Symp., Leeds, Hodgkinson A; Nordin, B.E.C. (eds). London, Churchill 1969; 7-31.
18. Andersen DA. Enviromental factors in the etiology of urolithiasis. In: Urinary calculi. Cifuentes Delatte L, Rapado A, Hodgkinson A (eds) Basel Karger; 1972 p. 130-5.
19. Pyrah LN. Epidemiology of urolithiasis. In: Renal calculus. New York Springer-Verlag; 1979, 3-17.
20. del Valle EE, Spivacow FR, Bogado C, Zanchetta JR. Recurrencia de nefrolitiasis en pacientes con alteraciones metabólicas bajo tratamiento. *Rev Nefrol Diálisis Transpl* 1990; S: S58.
21. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces Calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does. *J Urol* 1988; 139: 679-84.
22. Pak CYC, Fuller C. Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Int Med* 1986; 104: 33-7.
23. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Experiencia Latino-Americana em Litíase Renal. Venezuela. En: Calculose Renal. Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamiento. N Schor, I Pfeferman Heilberg (eds), São Paulo; Sarvier 1995; 354-9.
24. Massari PU, Garay G, Holtz RM. Experiencia Latinoamericana em Litíase Renal. Córdoba. En: Calculose Renal. Fisiopatologia, Diagnóstico Tratamiento. N Schor, I Pfeferman Heilberg (eds), São Paulo; Sarvier 1995; 342-6.
25. Consensus Conference - Prevention and treatment of Kidney Stones. *JAMA* 1988; 260: 977-81.
26. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer EB. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; 311: 73-80.
27. Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CYC. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25 dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1446-52.
28. Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamin D

- and vertebral mineral density in hipercalciuric calcium stones formers. *Kidney Int.* 1991; 39: 1193-205.
29. pacifici R, Rothstein M, Rifas L, et al. Increased monocityte interleukin-I activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting hipercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 138-45.
 30. Weisinger JR, Alozo E, Bellorin-Font E, et al. Possible role of citokines on the bone mineral loss in idiopathic hipercalciuria. *Kidney Int.* 1996, 46: 244-50.
 31. Coe FL, Parks JH. Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. New York Year Book Medical Publishers, 1988.
 32. Zanchetta JR, Rodriguez F, Negri AL, del Valle EE, Spivacow FR. Bone Mineral Density in Patients with Hipercalciuric Nephrolithiasis. *Nephron*, 1996; 73: 557-60.
 33. Breslau NA, Sakhaee D. Pathophysiology of nonhypercalciuric causes stone. *In: Renal stone disease. Pathogenesis, Prevention and Treatment.* Ed. by CYC Pak. Dallas Martinus Nijhoff 1987; p. 47-84.
 34. Heilberg IP, Teixeira SH, Novoa CG, et al. The Brazilian Multicentric study of Nephrolithiasis (Multilit). *In Urolithiasis* 1996. Edited by CYC Pak, MI Resnick, GM Preminger Dallas, Texas, USA p 498-9.
 35. Fuss M, Pepersack T, Corvilain J, et al. Infrequency of Primary Hyperparathyroidism in Renal Stone Formers. *Br J Urol* 1988; 62: 4-6.
 36. Sedlack JD, Kenkel J, Reid Czarapata BJ, Paul MG, Pahira JJ, Lee TC. Primary Hyperparathyroidism in patients with renal stones. *Surgery* 1990; 171: 206.8.
 37. Mintz DH, Canary JJ, Carreon G, Kyle LH. Hyperuricemia in Hyperparathyroidism *N Engl J Med* 1961; 265: 112-5.
 38. Thier SO, Halperin EC: Cystinuria. *In: Coe FL, ed. Nephrolithiasis.* New York: Churchill Livingstone 1989, 208-30.
 39. Spivacow FR, del Valle EE, Zanchetta JR. Changes in metabolic alterations in nephrolithiasic patients. *In: Urolithiasis* 1996. Edited by CYC Pak, MI Resnick, GM Preminger; Dallas. 478-9.

Nadie, creo, sabe bien lo que es normal, y en último caso, lo normal resulta puramente teórico, y abstracto. No hay, me parece, un hombre fisiológicamente normal. Todos estamos más o menos enfermos, y lo más de nosotros vivimos de nuestra enfermedad, cada cual de la suya. Y hasta nos jactamos de ella y nos envanecemos.

Miguel de Unamuno (1864-1936)

Soliloquios y conversaciones. Madrid: Espasa-Calpe, 7º edición, 1979, p 72