

# El nefrólogo y la litiasis renal. ¿La toma o la deja?

Víctor García-Nieto, M. Isabel Luis-Yanes

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Nefrología 2013;33(2):155-9

doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Jan.11904

La litiasis renal es un trastorno que ha padecido la humanidad desde antiguo. Se han hallado cálculos, por ejemplo, en momias egipcias<sup>1</sup> y en las de los habitantes de lo que ahora es Arizona. Desde Aulus Cornelius Celsus (ca. 25 a.C.-50 d.C.)<sup>2</sup> se diseñaron distintas técnicas de litotomía destinadas a extraer los cálculos vesicales. Hasta la llegada de los rayos X, no se pudieron diagnosticar *in vivo* los cálculos localizados en los riñones y la vía urinaria. Se conocen los nombres de algunas personas que fueron sometidas a la operación de la talla o cistolitotomía, como el emperador germánico Enrique II el Santo (973-1024) en el monasterio de Monte Casino (1022).

En España, el médico español Julián Gutiérrez de Toledo escribió el libro *Cura de la piedra y dolor de la ijada* (1498) y, casi un siglo después, el célebre médico alcalaíno Francisco Díaz (1527-1590) escribió su *Tratado nuevamente impresso de todas las enfermedades de los riñones, vexiga, y las carnosidades de la [sic] verga y urina* (Madrid, 1588)<sup>3</sup>. Este libro se considera el primer tratado de urología escrito en el mundo y, por ende, en España<sup>4</sup>. En 1612 se creó en España la primera cátedra de «urología» de la historia de la medicina; así, «La cátedra se erixe, funda e instituye para la enseñanza y práctica de sacar piedras»<sup>5,6</sup>.

Se conocen muchos personajes históricos que sufrieron el denominado mal de piedra, como Erasmo de Rotterdam, Michel de Montaigne, el papa Clemente XI, el rey Felipe IV, Samuel Pepys, Goethe, Napoleón Bonaparte o Federico de Madrazo, por ejemplo. Muchos litotomistas, generalmente con desempeño «profesional» ambulante, han pasado a la historia, como William Cheselden<sup>7</sup> (1688-1752) o Jacques de Beaulieu (1651-1714), más conocido como «Frère Jacques». De este último es famosa la frase «Yo le he extraído la piedra; ahora dejo a Dios que cure al paciente». Esta es la razón por la que su actividad era tan itinerante. La operación de litotomía estaba tan inserta en la so-

ciudad que Marin Marais (1656-1728) escribió una pieza musical titulada *The table size operation for viola da gamba and continuo in E minor*, en la que describía los distintos momentos de la intervención.

En general, la calidad de vida de los pacientes litíasicos era espantosa y deprimente. Así, Erasmo escribió: «Allá por el mes de febrero, la litiasis me asistió tan reciamente con vómitos que desde aquella fecha mi cuerpecito ha ido adelgazándose más y más». Michel de Montaigne afirmaba que «es la peor de las enfermedades, la más súbita, la más mortal, la más irremediable, con la que pierde la medicina, la que me reconcilia y familiariza con la muerte». El médico Thomas Sydenham, también litíastico, dejó escrito: «El paciente sufre hasta acabar consumido por la edad y la enfermedad, y el pobre hombre desea morir». Ante tales circunstancias, solo quedaba encomendarse a «San Liborio, obispo cenonense, abogado de los dolores de ijada, piedra de riñones y retención de orina».

El tratamiento de los sufridos pacientes litíasicos mejoró cuando Jean Civiale utilizó en 1824 un aparato (*litotritor trilabium*) que permitía la realización de la litotripsia, litotricia transuretral o reducción de los cálculos a fragmentos dentro de la vejiga<sup>8</sup>. La primera litotricia realizada en España por el método del Dr. Civiale se realizó en 1834<sup>9</sup>. En el último cuarto del siglo XIX, se realizaron dos notables progresos en el tema del mal de piedra. El primero fue dado a conocer en una humilde Carta al Director, en la que se afirmaba que las concreciones urinarias tenían bases genéticas<sup>10</sup>. El segundo fue la posibilidad de diagnosticar los cálculos existentes en los riñones y la vía urinaria gracias al uso de los rayos X<sup>11</sup>.

El siglo XX trajo numerosos avances que permitieron que pudieran ser comprendidos los mecanismos involucrados en la enfermedad litíastica y se proveyeran medios eficaces para su prevención y tratamiento. Aparte de la litotricia extracorpórea, queremos recordar algunos hitos, entre tantos otros, que nos parecen notorios. En primer lugar, el descubrimiento por parte de Alexander Randall de las placas papilares donde se inicia el proceso litíastico<sup>12,13</sup>. En segundo lugar, la descripción de la asociación entre lesiones morfológicas, anomalías metabólicas favorecedoras y la propia formación de los cálcu-

**Correspondencia:** Víctor García Nieto

Sección de Nefrología Pediátrica.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

vgarcianieto@gmail.com

mabelyanes2@gmail.com

los; nos referimos al riñón en esponja medular o enfermedad de Cacci-Ricci<sup>14,15</sup>. En tercer lugar, y por sus connotaciones hispanas, la descripción de la megacaliosis o hipoplasia medular renal por parte de Antonio Puigvert, en 1963<sup>16</sup>.

Otro aspecto que es preciso resaltar por su influencia en la génesis litiasica es el descubrimiento paulatino de las diferentes sustancias que están involucradas en la etiología metabólica de los cálculos. Los hallazgos iniciales se produjeron cuando los primeros químicos, en feliz asociación, empezaron a trabajar en problemas que tenían relación con la práctica médica. Karl Wilhelm Scheele (1742-1786), químico farmacéutico sueco, descubridor de muchos elementos y sustancias químicas (bario, cloro, manganeso, molibdeno, wolframio), describió la presencia de ácido oxálico en algunas raíces y cortezas de vegetales y, especialmente, en el ruibarbo. El mismo autor descubrió en 1776, al analizar algunos cálculos urinarios, una sustancia (ácido lítico) que daba un color púrpura al ponerse en contacto con ácido nítrico. Años después, el francés Fourcroy observó que esa sustancia era rica en carbono y nitrógeno, pero pobre en oxígeno e hidrógeno ( $C_5H_4N_4O_3$ ) y la red denominó ácido úrico. En 1810, William Hyde Wollaston (1776-1828) observó un tipo de cálculos nuevos que estaban compuestos por placas hexagonales y solubles en álcali; llamó a la nueva sustancia óxido cístico pensando que era, exclusivamente, de origen vesical<sup>17</sup>. Alexandre Marcet (1770-1822) mostró, en 1817, que este tipo de cálculos podían producirse en el riñón<sup>18</sup>. Más tarde, se sustituyó el nombre de óxido cístico por el de cistina. Junto con el calcio, las tres sustancias enumeradas más arriba (ácido úrico/urato, oxalato y cistina) son las principales causas productoras de cálculos cuando están presentes en la orina en una concentración elevada.

Las anomalías metabólicas más frecuentes que producen cálculos cuando tienen una concentración reducida son el magnesio y el citrato. El ácido cítrico también fue descubierto por Scheele. A mediados del siglo XIX se apreciaron sus propiedades como inhibidor de la cristalización. Así, Spiller observó que el ácido cítrico tenía una especial capacidad de mantener en solución al calcio. En presencia de citrato, el calcio no era precipitado por carbonato, fosfato ni oxalato<sup>19</sup>. Cuando algunos de estos precipitados se formaban, podían ser llevados nuevamente a solución por la adición de citrato. Más tarde, se supo que la hipocitraturia es una de las principales causas en la formación de los cálculos. El tratamiento con citrato se convertiría, con el paso del tiempo, en uno de los métodos más eficaces para prevenir la formación litiasica. Entrado el siglo XX, se comprobó que la citraturia podía ser un marcador de la situación del equilibrio ácido-base. Así, Östberg describió, por primera vez, que la eliminación de citrato en la orina humana aumenta cuando existe tendencia a la alcalosis y, a la inversa, disminuye en los casos de acidosis<sup>20</sup>. En 1960, Bibus y Luis Cifuentes demostraron que el tratamiento farmacológico con citrato permitía desaparecer los cálculos de ácido úrico<sup>21</sup>.

Cuando se asiste a la sobresaturación de los solutos responsables y/o a un déficit de los inhibidores, asociados o no a cambios en el pH, se produce la formación de los primeros cristales que puede ocurrir en tres ámbitos, las denominadas placas de Randall (todas las causas de los cálculos de oxalato cálcico, hiperparatiroidismo primario, pacientes portadores de ileostomía y de intestino delgado resecao)<sup>22</sup>, en el interior de los túbulos (casi todas las causas de litiasis)<sup>23</sup> y la cristalización libre en solución (cistinuria, hiperoxaluria)<sup>24</sup>. Si las condiciones propicias persisten, se observa un aumento del tamaño de las partículas formadas, ya sea por el crecimiento de los cristales o por la agregación de estos entre sí.

Los más importantes tipos de sales que integran la estructura de los cálculos se conocen desde finales del siglo XVIII y principios del XIX. Así, Antoine François Fourcroy y Louis Nicolas Vauquelin publicaron trabajos notables en los que relataron la composición química de alrededor de 600 cálculos: ácido úrico, urato de amonio, fosfato cálcico, fosfato amónico magnesio, oxalato cálcico y «materia animal (gelatina)»; las piedras podían ser puras o estar constituidas por una mezcla de alguna de esas sustancias<sup>25,26</sup>. Más recientemente, se ha establecido una cierta relación entre la composición del cálculo y la anomalía metabólica subyacente. Así, un cálculo de whewelita (oxalato cálcico monohidrato) debe hacer sospechar una hiperoxaluria primaria u otros estados hiperoxalúricos. En la hipercalcemia idiopática suele ser más frecuente la litiasis por whedelita (oxalato cálcico dihidrato) o mixta de whedelita y whewelita. Los cálculos con elevado contenido en fosfato cálcico deben hacer sospechar un hiperparatiroidismo primario, una acidosis tubular distal completa o incompleta o una infección por gérmenes ureolíticos (situaciones con pH urinario alcalino). Los cálculos de purinas se observarán en los casos de hiperuricosuria, xantinuria, déficit de adenina fosforibosil transferasa y en los de pH urinario repetidamente ácido. En fin, en la cistinuria los cálculos, obviamente, son de cistina.

En la actualidad, en cualquiera de nuestros hospitales, es verídico que un niño pueda ser remitido a un nefrólogo pediátrico con carácter preferente, a veces urgente, por haberse observado unos cristales de oxalato cálcico en el sedimento urinario y que, sin embargo, a su madre, de quien ha heredado la condición y que ha padecido ya unos cuantos cólicos nefríticos, nadie le haya realizado un estudio metabólico urinario y de función renal. Las razones se pueden intuir. Por un lado, desde hace siglos, cuando no existían ni mucho menos los nefrólogos, los cirujanos dedicados a la urología siempre se consideraron los médicos de los cálculos, puesto que eran los encargados de su extracción, en muchas ocasiones, apremiante.

La nefrología es una especialidad muy joven. Acaba de cumplir 50 años. En su afán de fundar y consolidar la especialidad, la separación del tronco «materno» de la medicina interna se produjo cuando los nefrólogos demostraron que eran

poseedores de técnicas específicas propias, es decir, las relacionadas con el tratamiento sustitutivo renal. Las distintas técnicas de diálisis y más tarde el trasplante renal son de tal complejidad que han favorecido una focalización preferente hacia estos temas, en detrimento de otros tan nefrológicos como la enfermedad litiasica. No obstante, a principios de los ochenta se consolidó una idea, la de que se podían diagnosticar los niños que tenían predisposición a formar cálculos renales, preferentemente, en la edad adulta. Esta situación, de bases genéticas, se ha denominado «prelitisias», aunque con ciertos reparos para el término, puesto que no todos los prelitiasicos llegan a formar cálculos. Lo primordial en esta situación es que no hay nada que operar, por lo que el nefrólogo, en este caso el pediátrico, tiene un espacio propio de trabajo específico y no compartible con el cirujano.

La clave de ese concepto, la asociación entre hematuria e hipercalcemia idiopática, la iniciaron dos trabajos publicados en el mismo número de *The Journal of Pediatrics*<sup>27,28</sup>. Desde entonces, se sabe que la hipercalcemia idiopática, la causa más frecuente de cálculos renales a cualquier edad, puede debutar en la infancia en forma de hematuria macro o microscópica, disuria estéril, polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria, enuresis nocturna, orinas turbias, dolor abdominal recurrente «no típico de cólico renal» o leucocituria estéril. La frecuencia de infección de vías urinarias es mucho mayor en estos niños que en los controles, por una causa desconocida. Nosotros hemos descrito, incluso, la asociación entre prelitiasis (hipercalcemia y/o hipocitratemia) y los quistes renales simples<sup>29</sup>. La decidida implicación del nefrólogo pediátrico con la litiasis se apoya, además, en que algunas causas de nefrocalcinosis son tubulopatías que se suelen diagnosticar en la edad pediátrica, como por ejemplo la enfermedad de Bartter, la acidosis tubular renal distal, la enfermedad de Dent y la hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis. Asimismo, enfermedades como la oxalosis y la cistinuria tienen una tan notable expresión clínica que suelen debutar en la infancia. Para demostrar la diferencia entre ambos ámbitos de la nefrología, diremos que en el XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (Gran Canaria, 2012) se presentaron, salvo error u omisión, dos resúmenes sobre litiasis (2/660 resúmenes; 0,3 %). En cambio, en el 38 Congreso de Nacional de Nefrología Pediátrica (Pamplona, 2012) se presentaron siete resúmenes sobre litiasis y otros siete más acerca de enfermedades que cursan con nefrocalcinosis (14/90 resúmenes; 15,5 %).

Aparte de que los cálculos se forman en el parénquima renal, en nuestra opinión, la intervención decidida del nefrólogo en este tema se apoya en argumentos claros y convincentes:

1. La cuantificación de la eliminación de las sustancias comprometidas en la génesis de los cálculos debe hacerse por un nefrólogo. Se podría argüir que para solicitar una orina de 24 horas no hace falta tener estudios especializados. No, para eso no, pero sí para saber si la orina se ha reco-

gido adecuadamente, puesto que el cálculo de los cocientes urinarios de cada sustancia debe coincidir cualitativamente con el resultado de la orina minutada. Además, cada vez se acepta más que la orina de 24 horas con respecto, al menos, a algunas de las sustancias estudiadas, es un *totum revolutum*, puesto que su eliminación puede variar a lo largo del día, como ocurre con otros parámetros corporales, presión arterial incluida. Por consiguiente, es muy correcto calcular los cocientes urinarios en muestras de orina aislada o, mejor, las excreciones fraccionales. La eliminación urinaria de calcio y de citrato, por ejemplo, cambia notablemente en distintos momentos del día; estas diferencias son más marcadas en las horas nocturnas. Se ha afirmado que los cálculos se forman de noche, puesto que a la falta de ingesta de agua se une, en muchos de los pacientes, un incremento de la calciuria y una reducción de la citraturia. Por ello, la primera orina del día que recoge el testimonio de lo sucedido por la noche debe estudiarse necesariamente por separado de la orina de 12 horas coleccionada durante el día o de otra muestra aislada recogida, generalmente, después de la cena. Por otra parte, una orina puede no ser litógena, estando la citraturia reducida, si la calciuria también lo está. Es decir, la orina es particularmente litógena cuando existe un desequilibrio entre el componente favorecedor y el protector. Esa es la razón de la importancia del cociente calcio/citrato. Valores de ese cociente superiores a 0,33 indican que la orina es potencialmente litógena, con independencia de la edad y del momento de la recogida<sup>30,31</sup>. En un estudio que hemos realizado en niños con prelitiasis, el cociente calcio/citrato correspondiente a la orina de la noche estaba incrementado en el 33,3 % de las muestras y, en cambio, el mismo cociente, en la primera orina del día, estaba elevado en el 70,8 %. Este era el único parámetro calculado que se relacionaba, además, con la existencia de antecedentes familiares de litiasis<sup>32</sup>.

2. Algunos pacientes litiasicos, sobre todo los que tienen nefrocalcinosis o una pérdida de parénquima asociada, pueden padecer enfermedad renal crónica, con lo que es preciso calcular el filtrado glomerular, una prueba funcional ciertamente nefrológica.
3. El manejo renal del agua es el primer parámetro que se altera en muchos trastornos nefrológicos<sup>33</sup>, de lo cual no son una excepción los pacientes litiasicos<sup>34,35</sup>. Como causa, se ha implicado a la propia hipercalcemia<sup>36</sup>. Esto es difícil de entender, puesto que los niños con hipercalcemia idiopática tienen una capacidad de concentración normal que se va deteriorando, poco a poco, en adultos con el mismo cuadro<sup>37</sup>, seguramente por una lesión tubulointersticial crónica causada por los depósitos cristalinos. En este sentido, la comprobación de un deterioro progresivo de la capacidad de concentración renal puede ser una indicación para iniciar el tratamiento farmacológico preventivo.
4. La capacidad de acidificación renal es uno de los parámetros funcionales que más se trastornan en la enfermedad

litiásica. Llegados a este punto, queremos recordar y honrar los estudios que algunos urólogos españoles hicieron sobre el tema, particularmente el Dr. Luis Cifuentes Delatte<sup>38,39</sup>. La acidosis tubular renal distal cursa con nefrocalcinosis secundaria a la hipercalciuria y la hipocitraturia. A la inversa, los pacientes litiásicos tienen, con mucha frecuencia, defectos de acidificación<sup>40-46</sup>. En este último caso, es difícil saber si la litiasis es la causa o la consecuencia de un defecto de acidificación parcial, como la acidosis tubular renal incompleta<sup>47-49</sup>. Se ha sugerido asimismo que la hipercalciuria podría producir secundariamente una acidosis tubular renal<sup>50,51</sup>; no obstante, se trata de publicaciones antiguas cuya hipótesis no se ha confirmado. Nosotros hemos observado en niños con hipercalciuria idiopática una respuesta paradójica a dos estímulos; es decir, no pueden acidificar con furosemida, pero la prueba de la  $p\text{CO}_2$ , realizada con acetazolamida y bicarbonato, suele ser rigurosamente normal<sup>52</sup>. En todo caso, cuando existe un defecto de acidificación importante, que debe ser demostrado con las pruebas correspondientes realizadas por un nefrólogo, suele existir hipercalciuria e hipocitraturia, lo que es una indicación clara de inicio de tratamiento prolongado con alcalinizantes.

En definitiva, a partir de lo enumerado más arriba, creemos que el nefrólogo debe intervenir de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los enfermos con mal de piedra, puesto que la litiasis renal es una enfermedad nefrológica y, a veces, urológica. Por supuesto, lo ideal sería la creación de Unidades de Litiasis en las que trabajaran conjuntamente nefrólogos, urólogos, bioquímicos y radiólogos. En esas Unidades se concretarían los criterios de recepción de los pacientes. En todo caso, cuando no hay que intervenir quirúrgicamente, creemos que la primera visita debería ser dirigida al nefrólogo, como ocurre en pediatría, del mismo modo que las arritmias se remiten al cardiólogo o las cefaleas crónicas, al neurólogo, y no a su correspondiente quirúrgico.

Para terminar, aunque en medicina profetizar resulta peligroso, podemos intuir el futuro del paciente de nuestro ejemplo, el que debutó con la cristaluria. Seguramente, antes de los 30 años, tendrá su «primer» cólico nefrítico, puesto que las recomendaciones dietéticas preventivas dadas al diagnóstico de prelitiasis habitualmente se obvian a partir de la adolescencia. Básicamente, estas normas consisten en incrementar la ingesta de alimentos que contienen protectores naturales de la formación de cálculos (agua, fruta, verdura, pescado azul, cereales integrales) y en no abusar de aquellos que contienen favorecedores (lácteos y otras proteínas, sal). En el caso de su madre, de quien habría heredado la condición, a partir de los setenta tendrá su «primera» fractura de cadera. Y es que en la enfermedad litiásica existe reducción de la densidad mineral ósea con una gran frecuencia<sup>53</sup>. Pero esa es ya otra historia.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skattock SG. A prehistoric or predynastic egyptian calculus. De calculo vesicali in sepulchro prehistoric reperto. Transcriptions of The Pathological Society (London) 1905;61:275-90.
2. Cifuentes Díaz P. Bosquejo histórico de la urología en España anterior al siglo XIX. Madrid: Real Academia de Medicina; 1945. p. 21-2.
3. Díaz F. Tratado nuevamente impreso de todas las enfermedades de los riñones, vexiga, y las carnosidades dela verga y urina. 2 vols. Madrid: Ed. facsímil; 1921.
4. Maganto Pavón E. El doctor Francisco Díaz y su época. Barcelona: Eduart Fabregat; 1990.
5. Maganto Pavón E. Vida y hechos del licenciado Martín de Castellanos (1545[?]1614). Primer catedrático de urología en la historia de la medicina. Oviedo: Real Academia de Medicina del Distrito Universitario de Asturias y León; 1994.
6. Maganto Pavón E. La operación de talla a la italiana que el licenciado Martín de Castellanos practicó en El Escorial en 1594. *Actas Urol Esp* 1993;17:2-7.
7. Ballesteros Sampol JJ. William Cheselden, singular litotomista y gran ilustrador inglés del siglo XVIII. *Arch Esp Urol* 2007;60:723-9.
8. Haeger K. El mundo de la cirugía moderna. En: Historia de la cirugía (ed. esp.). Madrid: Raíces; 1993. p. 236.
9. Hysern y Molleras J. Litotricia. Juntas literarias del Colegio de Cirugía de San Carlos. Madrid 1834.
10. Clubbe WH. Family disposition to urinary concretions. *The Lancet* 1874;2:823.
11. Macintyre J. Roentgen rays. Photography of renal calculus: Description of an adjustable modification in the focus tube. *Lancet* 1896;2:118.
12. Randall A. The etiology of primary renal calculus. Proceedings of the VII Congress of the International Society of Urology. New York 1939. p. 209-40.
13. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
14. Cacchi R, Ricci V. Sur une rare maladie kystique multiple des pyramides rénales. Le "rein en éponge". *J Urol Néphrol* 1949;55:499-519.
15. Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, Bonfante L, D'Angelo A, Antonello A. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006;69:663-70.
16. Puigvert A. La megacaliosis. Disembrioplasia de las pirámides de Malpighio. *Rev Clin Esp* 1963;91:69-80.
17. Wollaston WH. On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Phil Trans Roy Soc Lond Sci* 1810;100:223-30.
18. Marcet A. An essay on the chemical history and medical treatment of calculus disorders. Londres: Longman, Hurst, Rees, Orme y Brown eds; 1817. p. 79-88.
19. Cifuentes Delatte L. El tratamiento alcalinizante como preventivo de la litiasis oxalocálcica recidivante. *Arch Esp Urol* 1991;44:903-10.

20. Ostberg O. Studien jiber die zitronensaureausscheidung der menschenniere in normalen und pathologischen zustanden. *Skand Arch Physiol* 1931;62:81-222.
21. Cifuentes L, Arce F. Disparition d'images de calculs rénaux d'acide urique lors d'un traitement alcalinisant. *J Urol Medecale Chir* 1960;66:64-270.
22. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007;177:31-8.
23. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;67:576-91.
24. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Shao Y, Matlaga BR, Kim SC, et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006;69:2227-35.
25. Fourcroy AF, Vauquelin N. Sur l'analyse des calculs urinaires humains. *Ann Chim* 1799;32:213-22.
26. Fourcroy AF, Vauquelin N. Memoire sur l'analyse des calcules urinaires humains, et sur les divers matériaux qui les forment. Paris: Mém. de l'Inst. (IV); 1803. p. 112-50.
27. Roy S 3rd, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981;99:712-5.
28. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981;99:716-9.
29. García Nieto V, Dublán García K, Luis Yanes MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrologia* 2010;30:337-41.
30. Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1991;19:165-8.
31. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997;263:43-55.
32. Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Fraga-Bilbao, F, González-Cerrato S, García-Nieto V. Determination in two moments of the day of two lithogenic risk factors in the urine of children with prelitiasis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1713A.
33. García-Nieto VM, Afonso-Coderch M, García-Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI. Índices de calidad y eficiencia diagnóstica de varios marcadores de función renal para detectar la pérdida de parénquima en la edad pediátrica. *Nefrologia* 2012;32:486-93.
34. Gill JR Jr, Bartter FC. On the impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcemia and hypercalciuria in man. *J Clin Invest* 1961;40:716-22.
35. Backman U. Kidney function during hydropenia and water diuresis in patients with idiopathic recurring nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:243-51.
36. Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, Lasorsa DR, Ranieri M, Stringini G, et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* 2012;7:e33145.
37. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, Rodrigo MD, Ferrández C. Differences in renal handling of water between children and adults with idiopathic hypercalciuria. In: Jungers P, Daudon M, eds. Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention. Paris: Elsevier; 1997. p. 106.
38. Jiménez Díaz V, Cifuentes Delatte L. La alcalinuria matinal. Bases para una prueba de la función renal. *Anales de Medicina Interna* 1932;1:1061-74.
39. Cifuentes Delatte L. Alteraciones del equilibrio ácido-base en las nefropatías. Tesis Doctoral. Zaragoza, 1935.
40. Cochran M, Peacock M, Smith DA, Nordin BE. Renal tubular acidosis of pyelonephritis with renal stone disease. *Br Med J* 1968;2:721-9.
41. Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S, Wikström B. Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 1980;25:96-101.
42. Megevand M, Favre H. Distal renal tubular dysfunction: a common feature in calcium stone formers. *Eur J Clin Invest* 1984;14:456-61.
43. Tessitore N, Ortalda V, Fabris A, D'Angelo A, Rugiu C, Oldrizzi L, et al. Renal acidification defects in patients with recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephron* 1985;41:325-32.
44. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB. Renal tubular dysfunctions in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:462-8.
45. Osther PJ, Hansen AB, Röhl HF. Renal acidification defects in patients with their first renal stone episode. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;110:275-8.
46. Nutahara K, Higashihara E, Ishii Y, Nijima T. Renal hypercalciuria and acidification defect in kidney stone patients. *J Urol* 1989;141:813-8.
47. Buckalew VM Jr, McCurdy DK, Ludwig GD, Chaykin LB, Elkinton JR. Incomplete renal tubular acidosis. Physiologic studies in three patients with a defect in lowering urine pH. *Am J Med* 1968;45:32-42.
48. Mateos Antón F, García Puig J, Gaspar G, Martínez ME, Ramos T, Martínez Piñeiro JA. Renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers. *Eur Urol* 1984;10:55-9.
49. Osther PJ, Bollerslev J, Hansen AB, Engel K, Kildeberg P. Pathophysiology of incomplete renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers: evidence of disturbed calcium, bone and citrate metabolism. *Urol Res* 1993;21:169-73.
50. Buckalew VM Jr, Purvis ML, Shulman MG, Herndon CN, Rudman D. Hereditary renal tubular acidosis. Report of a 64 member kindred with variable clinical expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:229-54.
51. Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1979;67:385-91.
52. García Nieto V, Monge M, Hernández Hernández L, Callejón A, Yanes MI, García Rodríguez VE. Estudio de la capacidad de acidificación renal en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. *Nefrologia* 2003;23:219-24.
53. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:394-402.