

Avances en la patogénesis de la nefrolitiasis cálcica

A. Torres y S. Suria

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.

La nefrolitiasis es una patología sumamente frecuente con una incidencia anual de siete a 21 casos por 100.000 habitantes¹. La litotricia extracorpórea, la nefrolitotomía percutánea y la endourología han revolucionado su tratamiento de tal forma que hoy la cirugía convencional se requiere en menos del 5% de los casos². Estas mejoras tecnológicas en el tratamiento de la litiasis establecida deben complementarse con una evaluación médica dirigida a identificar las alteraciones metabólicas subyacentes. Hoy existen evidencias de que la nefrolitiasis recidivante puede prevenirse corrigiendo dichas alteraciones con el tratamiento médico específico²⁻⁵. Para ello es fundamental conocer los mecanismos fisicoquímicos de la litogénesis y en general la patogénesis de la nefrolitiasis. En ambos terrenos se han efectuado grandes avances en los últimos años. Nos centraremos en la nefrolitiasis cálcica por ser, con mucho, la más frecuente (75-85 % de los casos)¹⁻⁵, y en concreto la que no es secundaria a alteraciones sistémicas (síndromes hipercalcémicos, acidosis tubular renal, sarcoidosis o estados hiperoxalúricos) ni fármacos.

Aspectos fisicoquímicos

Un cálculo se forma solamente cuando la orina está sobresaturada con respecto a sus constituyentes cristalinos. esto puede ocurrir por varios mecanismos¹: a) *Sobreexcreción* (por ejemplo, hipercalciuria o hiperoxaluria en la litiasis por oxalato cálcico). b) Alteraciones de la *fuerza iónica* (ésta viene determinada sobre todo por los iones monovalentes e incrementa la capacidad de la orina para mantener iones en solución). c) *Formación de complejos solubles* (ocurre cuando sustancias urinarias específicamente cargadas se combinan con componentes potenciales del cristal). Las sustancias aniónicas como el *citrate*, *fosfato* y *sulfato* forman complejos solubles como el calcio, mientras que sustancias catiónicas como el

magnesio y el sodio lo hacen con el oxalato. d) pH urinario: un pH urinario bajo, de origen hereditario o secundario a enfermedad intestinal, favorece la formación de cálculos de ácido úrico, pues su pK en orina es 5,5. Sin embargo, un pH alcalino favorece la de fosfato cálcico. El pH también juega un papel fundamental modificando la actividad de las sustancias capaces de formar complejos solubles; así, el citrato y el fosfato aumentan su efecto a medida que el pH urinario sube, observándose el máximo efecto del citrato a un pH de 6,5. Lo contrario ocurre con el sulfato.

La sobresaturación urinaria da lugar a la formación de cristales a través de la combinación de los iones en solución para formar una fase sólida, proceso denominado *nucleación*. Esta puede ser homogénea cuando los componentes del cristal se unen directamente entre sí. Pero más importante parece ser la *nucleación heterogénea*, que consiste en la orientación de los componentes cristalinos sobre la superficie de otro cristal. El ejemplo más conocido es el de la litiasis de oxalato cálcico por nucleación heterogénea sobre cristales de ácido úrico (epitaxia)⁶. Otros nucleadores heterogéneos pueden ser la proteína de Tamm-Horsfall, la superficie del urotelio por sí misma y otros cristales⁷. Posteriormente a la nucleación ocurren dos fenómenos no menos importantes para el desarrollo del cálculo definitivo: el *crecimiento* del cristal y la *agregación* de otros cristales, ambos independientes⁸⁻¹⁰. Recientemente se ha prestado especial atención a esta última por ser un fenómeno que se desarrolla con gran rapidez⁸. Esto es de una gran importancia, pues si consideramos el corto tránsito de la orina por el tracto urinario la nucleación y el crecimiento del cristal, por sí solos, no explican la *retención* del cristal¹². La rapidez con que ocurre la agregación cristalina puede explicar por qué las partículas llegan a ser lo suficientemente grandes para ser retenidas⁸⁻¹⁰. Apoya esta hipótesis el hecho de que si bien los sujetos normales y los litiasicos tienen una similar cristaluria, estos últimos eliminan partículas mayores, especialmente aglomerados¹¹. El desarrollo de un método de laboratorio que permite evaluar por separado el crecimiento y la agregación cristalinas⁸⁻¹⁰ ha permitido demostrar que los enfermos con litiasis recidivante tienen disminuida en mayor

Correspondencia: Dr. D. Armando Torres Ramírez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
38320 La Laguna (Tenerife).

proporción la agregación, y, lo que es más importante, ésta se correlaciona con la tasa de recidiva de la litiasis¹⁰. Por otro lado, las características de la *superficie del urotelio* por sí misma puede ser un factor importante en la retención del cristal a través de una fijación del mismo^{1, 13, 14}. Esto facilitaría posteriormente los procesos de crecimiento y aglomeración. Lo que aún no se ha demostrado es si se trata de una fijación mecánica o, por el contrario, si se requieren enlaces moleculares con el epitelio¹⁴.

Inhibidores urinarios

Los inhibidores son una serie de sustancias que a una baja concentración son capaces de prevenir la formación de cristales. Variaciones en los inhibidores, y en las propiedades de la superficie del urotelio, explican en parte por qué siendo prácticamente universal la sobresaturación de la orina en la población general tan sólo en una pequeña proporción de la misma se forman cálculos urinarios. Los *inhibidores de bajo peso molecular* más importantes son magnesio, pirofosfato y citrato^{8, 15, 16}. Se ha demostrado «in vitro», para el sistema del oxalato cálcico, que actúan de manera primordial inhibiendo la agregación cristalina⁸. En las concentraciones fisiológicas de la orina el más potente de ellos es el citrato⁸. Recientemente se ha demostrado, tras estudiar la orina de sujetos normales y de enfermos con litiasis recidivante, que la citraturia es el parámetro que mejor se correlaciona con la capacidad de inhibición de la agregación cristalina¹⁰. Además, la normalización de la citraturia en los enfermos hipocitrúricos se acompaña de una clara disminución de la agregación¹⁰. De estos estudios se deduce que el citrato urinario es el mayor modulador del fenómeno de la agregación cristalina. Los *inhibidores de alto peso molecular* son los glicosaminoglicanos (condroitin-sulfato), que actúan primordialmente inhibiendo el crecimiento del cristal⁹⁸, y la nefrocalcina. Esta es una glicoproteína, purificada por Nakagawa et al.^{17, 18}, cuyo monómero tiene un peso molecular de 14.000 daltons, pero que puede aparecer en la orina como agregados oligoméricos con una concentración de unos 16 mg/dl¹⁸. Representa una parte considerable de la actividad inhibidora del crecimiento del cristal, tanto para el sistema del oxalato cálcico como para el del fosfato cálcico^{1, 17-19}. Contiene ácido gammacarboxiglutámico (Gla)¹⁷⁻¹⁹, un aminoácido derivado del ácido glutámico por una carboxilación dependiente de la vitamina K, y que se encuentra presente en otras proteínas ligantes de calcio del organismo, como son la osteocalcina, la protrombina y otros factores de la coagulación²⁰. En estas proteínas la presencia de Gla permite su actividad biológica. Con la nefrocalcina ocurre algo similar,

habiéndose demostrado que su contenido de Gla es menor en los enfermos litiásicos que en los sujetos normales^{18, 20}. Si bien estos hallazgos todavía no tienen una aplicación en la práctica clínica, en un futuro pueden revolucionarla.

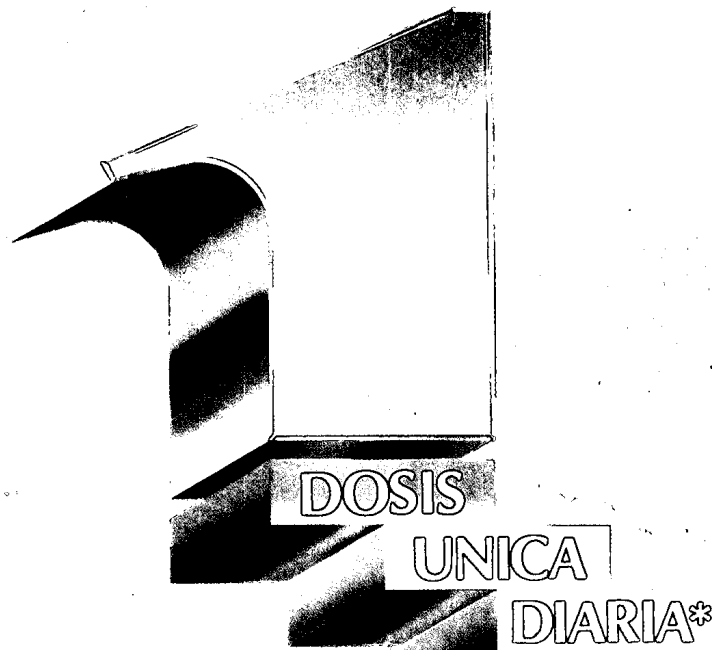
Hipocitraturia como causa de nefrolitiasis cálcica

El citrato urinario tiene un efecto protector doble: es capaz de formar complejos solubles con el calcio y además es el inhibidor más potente de la agregación cristalina^{1, 8-10}. Entre los factores capaces de modificar la citraturia el equilibrio ácido-base es el más importante: la acidosis aumenta su reabsorción tubular, incrementando su utilización intracelular, y lo contrario ocurre en la alcalosis^{22, 23}. Esto explica la hipocitraturia en la acidosis tubular renal en los síndromes diarreicos y en el tratamiento con acetazolamida²⁴⁻²⁶. En los estados hipokaliémicos, incluyendo los secundarios al uso de tiazidas, la acidosis intracelular tubular es la responsable de la hipocitraturia²⁷. En la infección urinaria existe un consumo posrenal de citrato²⁶, por lo que la valoración de la citraturia en la clínica sólo tiene valor cuando la orina es estéril. Un porcentaje variable de enfermos con litiasis cálcica, que oscila entre el 15-44%, padece hipocitraturia sin mostrar acidosis espontánea ni otra causa conocida de la misma²⁴⁻³¹, por lo que se la denomina *hipocitraturia idiopática* (HCitl). Generalmente se asocia con otras anomalías metabólicas, como hipercalcemia idiopática y/o hiperuricosuria, aunque el 10-15% de los litiásicos la padecen como anomalía aislada²⁶⁻³⁰. Diversos hallazgos recientes confieren a la HCitl una importancia clínica relevante. Por un lado, mediante análisis discriminante paso a paso se ha podido demostrar que los dos parámetros que mejor separaron a los enfermos con litiasis de oxalato cálcico de los sujetos normales fueron la calciuria y la citraturia³². En segundo lugar, se ha podido demostrar una estrecha relación entre la magnitud de la hipocitraturia, el déficit de inhibición de la agregación cristalina y la tasa de recidiva de la litiasis¹⁰. Por último, la corrección de la hipocitraturia con citrato potásico u otros alcalinos disminuye de manera dramática la tasa de recidiva de la litiasis^{26, 27, 33-35} y normaliza la inhibición de la agregación cristalina¹⁰.

Los mecanismos responsables de la HCitl no han sido aún establecidos. Recientemente se han descrito algunos hallazgos que nos permiten acercarnos a su comprensión. Así, una dieta rica en proteínas animales disminuye la citraturia, seguramente a través de la carga en residuos ácidos que ocasiona; de manera inversa la restricción proteica la eleva³⁵. Por otro lado, aún no disponemos de estudios exhaustivos de la función de acidificación tubular en estos enfermos.

AHORA PUEDE CAMBIAR...

LA FORMA EN QUE
SUS PACIENTES «VIVEN»
LA HIPERTENSION



RENITEC® 20mg

(maleato de enalapril, MSD)

RENITEC® 20 mg

(maleato de enalapril, MSD)

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN: RENITEC® (maleato de enalapril, MSD) es un derivado de L-alanina y L-prolina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, y posteriormente se hidroliza a enalaprilato, el cual es un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina altamente específico, de larga duración de acción y sin grupo sulfhidrilo. RENITEC 5 mg: Maleato de enalapril, MSD 5 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido. RENITEC 20 mg: Maleato de enalapril, MSD 20 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido. **INDICACIONES:** Todos los grados de hipertensión esencial, hipertensión renovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. **POSOLÓGIA:** RENITEC se debe administrar únicamente por vía oral y su absorción no se ve afectada por la comida. La dosis usual diaria varía desde 10 a 40 mg en todas las indicaciones, administrada 1 ó 2 veces al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. Hasta la fecha, la máxima dosis estudiada en el hombre es de 80 mg al día. **Hipertensión:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg (2,5-5 mg en la hipertensión renovascular), administrada una vez al día. En pacientes de 65 años o mayores, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg. La dosis usual de mantenimiento es de un comprimido de 20 mg una vez al día. En pacientes hipertensos que están siendo tratados con diuréticos, el tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo de RENITEC. Si no fuese posible, la dosis inicial de RENITEC debe ser baja de 2,5 a 5 mg. **Insuficiencia Renal:** Generalmente, los intervalos de dosificación de enalapril deben prolongarse, o bien disminuirse la dosis. Las dosis iniciales recomendadas son las siguientes: aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min (5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 30 y mayor de 10 (2,5-5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 10 (2,5 mg en los días de diálisis). Enalapril es dializable. Los días en que los pacientes no estén en diálisis, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. **Insuficiencia Cardíaca Congestiva:** La dosis inicial de RENITEC en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debe ser de 2,5-5 mg y se debe administrar bajo estricta supervisión médica. Si es posible debe reducirse la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento. La dosis usual de mantenimiento es de 10 a 20 mg, administrados en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis inicial, y puede llevarse a cabo en un periodo de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca lo indican. Antes y después de comenzar el tratamiento con RENITEC debe controlarse estrechamente la presión arterial y la función renal (ver Precauciones). **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** RENITEC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco. **Hipotensión Sintomática:** Fue observada raramente tras la dosis inicial o en el curso del tratamiento con RENITEC. En los pacientes hipertensos la hipotensión es más frecuente cuando existe depleción de volumen. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca. Si se desarrolla hipotensión debe colocarse al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrarle líquido oral o suero fisiológico, por vía intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación de dosis ulteriores, que pueden administrarse habitualmente después de la expansión de volumen. Si la hipotensión se hiciera sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con RENITEC. **Función renal alterada:** En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal previa, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró RENITEC concomitantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de RENITEC o suspender el diurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con RENITEC puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación, se ha observado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible. **Cirugía/Anestesia:** En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciera hipotensión y se considerase secundaria a este mecanismo, puede ser corregida por expansión de volumen. **Potasio sérico:** El potasio sérico generalmente permanece dentro de los límites normales. En pacientes con insuficiencia renal, la administración de RENITEC puede llevar a elevación del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y/o diuréticos ahorradores de potasio concomitantes. **Empleo en el embarazo y Madres Lactantes:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se conoce si RENITEC se excreta por la leche materna. Existe un riesgo potencial de hipotensión fetal, bajo peso al nacer y descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores del enzima de conversión. **Empleo en Pediatría:** RENITEC no se ha estudiado en niños. **Advertencia:** Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes, originando cuadros de diarreas complicadas con infección intestinal, deshidratación y acidosis. De presentarse esos síntomas deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento. **INCOMPATIBILIDADES:** No se han descrito. **INTERACCIONES:** Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplea RENITEC conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos. Generalmente no se recomienda la utilización de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, ya que pueden producirse elevaciones significativas de potasio sérico. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** RENITEC ha demostrado ser generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente descritos fueron sensación de inestabilidad y cefalea. En el 2,3% de los pacientes se describieron fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios con una incidencia menor del 2% fueron: hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea y tos seca persistente. En casos individuales se ha descrito edema angioneurótico, con hinchazón de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe (ver Precauciones). En estos casos debe suspenderse RENITEC e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas apropiadas. Raramente se observaron alteraciones en los parámetros estándar de laboratorio con la administración de RENITEC, que fuesen de significación clínica. Se han observado incrementos en la urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión de RENITEC. Se han descrito en pocos pacientes ligeras disminuciones en la hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos, así como elevación de enzimas hepáticas, pero no se ha establecido una relación causal con RENITEC. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La manifestación más probable de sobredosificación debe ser hipotensión, que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistémica por medio de hemodilísis. **PRESENTACIÓN:** RENITEC 5 se presenta en envases de 10 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 378 Ptas. RENITEC 20 se presenta en envases de 60 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 2.268 Ptas. RENITEC 20 se presenta en envases de 28 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 20 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 3.801 Ptas.

PARA UNA INFORMACION MAS DETALLADA, POR FAVOR CONSULTE AL DELEGADO DE MSD Y LA INFORMACION BASICA DEL PRODUCTO.



Josefa Valcarlos, 38
28027 Madrid

A. TORRES y S. SURIA

Así, Nicar et al.²⁴ han realizado el test de sobrecarga aguda con ClNH_4 en un grupo reducido de estos enfermos, observando un descenso del pH urinario por debajo de 5,4, con lo que se descarta la presencia de una acidosis tubular distal completa o incompleta. Desgraciadamente, la amoniuria y la excreción neta de ácido no fue valorada.

El tratamiento de la HClI consiste en la administración de álcali como citrato o bicarbonato potásico, debiendo evitarse sus sales sódicas por incrementar la saturación urinaria de urato sódico³⁶. Los resultados de este tratamiento han sido ampliamente documentados en la literatura^{10, 26, 33-35}.

Hipercalciuria idiopática

La hipercalciuria idiopática (HCI) se define como la excreción de más de 4 mg/kg/día en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica³⁸. Es la anomalía metabólica más común en los enfermos con nefrolitiasis cálcica, apareciendo en el 50-60% de los casos^{38,39}. A pesar de haber sido descrita hace más de veinticinco años⁴⁰, su patogénesis aún no está del todo aclarada. Inicialmente, la evaluación de la calciuria y de la función paratiroidea, tras la restricción dietética de calcio, permitió diferenciar dos grandes formas de HCI: la absorbiva y la renal^{41, 42}. En la HCI absorbiva se ha propuesto como fundamental una hiperabsorción primitiva de calcio a nivel intestinal^{41, 42}. Sin embargo, existen evidencias de que ésta es una consecuencia de una síntesis renal exagerada de calcitriol. Por un lado, los niveles circulantes de calcitriol se encuentran elevados⁴³⁻⁴⁷; mediante la técnica del aclaramiento isotópico se ha demostrado un incremento de su síntesis renal sin observarse cambios en el aclaramiento metabólico⁴⁸. Además, la administración de calcitriol a sujetos normales reproduce el síndrome aun cuando sus niveles séricos están sólo mínimamente elevados^{49, 50}. En base a estudios recientes que indican que el calcitriol puede sobrerregular («up-regulation») sus propios receptores amplificando el efecto de pequeñas elevaciones de sus niveles^{51, 52}, puede explicarse por qué muchos enfermos sólo muestran niveles en el límite alto de lo normal o sólo un mínimo incremento. Por último, el efecto estimulador de la resorción ósea por parte del calcitriol explica la persistencia de una calciuria elevada tras la restricción de calcio en presencia de una función paratiroidea suprimida, observada en muchos casos de HCI^{38, 43}. Los mecanismos por los que la síntesis renal de calcitriol está aumentada son desconocidos. En un subgrupo de enfermos la hipofosforemia secundaria a un escape tubular de fosfato puede ser el estímulo (HCI tipo III)^{41, 42}. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones los niveles de fós-

foro no están disminuidos. Al ser la HCl un trastorno hereditario^{38, 53}, hoy se especula con la posibilidad de que una alteración en el control de la expresión de los genes que codifican el complejo 1-alfa-hidroxilasa sea el responsable de la síntesis excesiva de calcitriol que escapa al control de los mecanismos fisiológicos que la controlan⁵³.

Alrededor del 15% de los enfermos con HCl muestran un patrón de escape renal de calcio con estimulación paratiroidea secundaria (HCl rel)^{38, 39}. Sutton y Walker⁵⁴, basándose en la anómala respuesta de estos enfermos a la administración de acetazolamida, han sugerido que el defecto se localiza a nivel del túbulo proximal. Sin embargo, Jaeger et al.⁵⁵ han encontrado una alteración proximal y distal, no pudiendo relacionarla con ninguna forma particular de litiasis, sino con la presencia de grandes cálculos en el sistema pielocalicial. Estos autores han sugerido que la tubulopatía que aparece en la nefrolitiasis es más bien la consecuencia que la causa de la misma⁵⁵. La ausencia de alteraciones en la función tubular en niños con HCl y elevación de la calciuria en ayunas^{56, 57} apoyan la hipótesis de que es la propia litiasis recidivante la que condiciona en la vida adulta la disfunción tubular.

Recientemente se ha demostrado una actividad aumentada de la Ca-Mg ATPasa eritrocitaria en enfermos con HCl, mostrando sus padres unos valores intermedios entre aquéllos y los sujetos normales⁵⁸. Si este hallazgo se confirma en otras series de enfermos es posible que estemos ante una entidad en la que un trastorno hereditario del transporte de calcio más o menos generalizado sea un factor patogenético fundamental. Bajo un punto de vista clínico puede tener importancia el disponer de un marcador de la enfermedad, en especial para profundizar en aspectos epidemiológicos y de prevención.

En resumen, en los últimos años se han realizado considerables avances en la patogénesis de la nefrolitiasis cálcica que eventualmente pueden revolucionar el manejo clínico de estos enfermos. Sin embargo, aún quedan muchos aspectos por aclarar tanto bajo el punto de vista de la investigación básica como clínica.

Bibliografía

- Smith LH: The medical aspects of urolithiasis: An overview. *J Urol* 141:707-710, 1989.
- Consensus Conference: Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 260:978-981, 1988.
- Preminger GM: The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: A review of comprehensive and simplified approaches. *J Urol* 141:760-763, 1989.
- Pak CY: Role of medical prevention. *J Urol* 141:798-801, 1989.
- Pak CY: Medical management of nephrolithiasis in Dallas: update 1987. *J Urol* 140:461, 1988.
- Coe FL: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 17:622-668, 1980.
- Smith LH: Urolithiasis. En Schrier RW y Gottschalk CW (ed.): *Diseases of the kidney*. 4th ed. Little, Brown. pp. 785-813, Boston, 1988.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen L y Bijvoet OLM: Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney Int* 34:346-350, 1988.
- Kok DJ, Papapoulos SE y Bijvoet OLM: Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone formers. *Lancet* i:1056-1058, 1986.
- Kok DJ, Papapoulos SE y Bijvoet OLM: Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 37:51-56, 1990.
- Finlayson B y Reid F: The expectation of free and fixed particles in urinary stone. *Invest Urol* 15:442-448, 1978.
- Robertson WG: Saturation-inhibition as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation. En Van Ren R (ed.): *Idiopathic urinary bladder stone disease*, vol. 37, pp. 55-71. Fogarty Int Cent Proc, Gov Printing Office, Washington DC, 1977.
- Cifuentes Delatte L, Minon-Cifuentes JLR y Medina JA: Papillary stones: Calcified renal tubules in Randall's plaques. *J Urol* 133:490-495, 1985.
- Mandel NS y Mandel GS: Physicochemistry of urinary stone formation. En Pack CYC (ed.): *Renal Stone Disease: Pathogenesis, Prevention and Treatment*, pp. 1-24. Martinus Nijhoff Pub, Boston, 1987.
- Ryall RL, Harnett RM y Marshall VR: The effect of urine, pyrophosphate, citrate, magnesium and glycosaminoglycans on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals «in vitro». *Clin Chim Acta* 112:349-356, 1981.
- Azoury R, Garside J y Robertson WG: Calcium oxalate precipitation in a flow system. *J Urol* 136:150-153, 1986.
- Nakagawa Y, Abram V, Kezdy FJ, Kaiser ET y Coe FL: Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urine. *J Biol Chem* 258:12594-12600, 1983.
- Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, Deganello S y Coe FL: Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth: evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. *J Clin Invest* 79:1782-1788, 1987.
- Kaiser ET y Bock SC: Protein inhibitors of crystal growth. *J Urol* 141:750-752, 1989.
- Suttie JW: Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann Rev Biochem* 54:459-466, 1985.
- Nakagawa Y, Abram V, Parks JH, Lau HS, Kawooya JK y Coe FL: Urine glycoprotein crystal growth inhibitor: evidence for a molecular abnormality in calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin Invest* 76:1455-1461, 1985.
- Simpson DP: Citrate excretion: A window in renal metabolism. *Am J Physiol* 244(13):F223-F234, 1983.
- Jenkins AD, Dousa TP y Smith LH: Transport of citrate across renal brush border membrane: Effect of dietary acid and alkali loading. *Am J Physiol* 249:F590-F595, 1985.
- Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K y Pak CYC: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 21:8-14, 1983.
- Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JD, Gerrun GG, Fleming GA y Kutner MH: Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med* 303:657-661, 1980.
- Pak CYC y Adams BV: Potassium citrate therapy of nephrolithiasis. En Pak CYC (ed.): *Renal Stone Disease: Pathogenesis, Prevention and Treatment*, pp. 202-204. Martinus Nijhoff Pub., Boston, 1987.
- Pak CYC, Peterson R, Sakhaee K, Fuller C, Preminger G y Reisch J: Correction hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazides and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 79:284-288, 1985.

28. Menon M y Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 129:1158-1160, 1983.
29. Rudman D, Jutner MH, Redd SC, Waters WC, Gerron GG y Bleier J: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin End Metab* 55:1052-1057, 1982.
30. Schville PO, Scholz D, Schville J, Leutschaft R, Goldberg I y Sigel A: Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. *Nephron* 31:194-202, 1982.
31. Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción MT, Valido P, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Zaera A, Alarco B y González-Posada JM: Hipocitraturia en la nefrolitiasis cálcica: Su incidencia en las formas hipercalcémicas y normocalcémicas. *Nefrología* 1990 (en prensa).
32. Parks JH y Coe FL: A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85-90, 1986.
33. Pak CYC y Fuller C: Idiopathic hypocitraturia calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Int Med* 104:33-37, 1986.
34. Pak CYC, Sakhaee K, Preminger G y Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134:11-19, 1985.
35. Nicar MJ, Hsu MC y Fetner C: Urinary response to oral potassium citrate therapy for urolithiasis in a private practice setting. *Clin Ther* 8:219-225, 1986.
36. Goldfarb S: Dietary risk factors in the pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 34:544-555, 1988.
37. Pak CYC, Sakhaee K y Fuller C: Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 30:422-428, 1986.
38. Coe FL y Parks JH: Familial (idiopathic) hypercalcemia. En Coe FL (ed.): *Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment*. Year Book Med. Pub. Chicago, 2 ed. pp. 108-138, 1988.
39. Lemann J y Gray RW: Idiopathic hypercalcemia. *J Urol* 141:715-718, 1989.
40. Albright F, Henneman P, Benedict PH y Forbes AP: Idiopathic hypercalcemia. A preliminary report. *Proc Roy Soc Med* 46:1077-1081, 1953.
41. Oak CYC, Ohata M, Lawrence EC y Snyder W: The hypercalcemias: Causes, parathyroid function, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 54:387-400, 1974.
42. Pak CYC y Galosy RA: Fasting urinary calcium and adenosine 3', 5'-monophosphate: a discriminant analysis for the identification of renal and absorptive hypercalcemias. *J Clin Endocrinol Metab* 48:260-265, 1979.
43. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks MB, Porat A, Gantt CL y Sherwood LM: Effects of low calcium diet on urinary calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 (OH)₂D₃ levels in patient with idiopathic hypercalcemia and in normal subjects. *Am J Med* 72:25-32, 1982.
44. Shen FH, Baylink DJ, Nieken RL, Sherrard DJ, Ivey JL y Hausler MR: Increased serum 1,25(OH)₂D₃ in idiopathic hypercalcemia. *J Lab Clin Med* 90:955-962, 1977.
45. Broadus AE, Insogna KL, Lang RL, Mallett LE, Oren DA, Gertner JM, Kliger AS y Ellison AF: A consideration of the hormonal basis and phosphate-leak hypothesis of absorptive hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 58:161-168, 1984.
46. Broadus AE, Insogna K y Lang R: Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalcemia. *N Engl J Med* 311:73-77, 1984.
47. Torres A, Balaguer G, Catalán P, Martínez ME, Suria S, Hernández D, González C, Valido P y Lorenzo V: Metabolismo de la vitamina D en la hipercalcemia idiopática. *Nefrología* 8(S2):43, 1988 (abstract.).
48. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF y Gertner JM: Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 61:490-495, 1985.
49. Broadus AE, Erickson SB, Gertner JM, Cooper K y Dobbins JW: An experimental human model 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 59:202-206, 1984.
50. Adams ND, Gray RW, Lemann J Jr y Cheung HS: Effects of calcitriol administration on calcium metabolism in healthy men. *Kidney Int* 21:90-95, 1982.
51. Korkor AB: Reduced binding of ³H-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316:1573-1578, 1987.
52. Favus MJ, Tembe V, Coe FL, Ambrosic K y Tanflesky M: Evidence for in vivo up-regulation of the intestinal 1,25(OH)₂D₃ receptor during dietary calcium restriction in the rat. *J Bone Min Res* 2(S1):507, 1987 (abstract.).
53. Favus MJ: Familial forms of hypercalcemia. *J Urol* 141:719-722, 1989.
54. Sutton RAL y Walker VR: Responses to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones. Evidence suggesting a defect in renal tubular function. *N Engl J Med* 302:709-714, 1980.
55. Jaeger P, Portman L y Ginalski JM: Tubulopathy in nephrolithiasis: Consequence rather than cause. *Kidney Int* 29:563-571, 1986.
56. Cervera A, Corral MJ y Campdera FJG: Idiopathic hypercalcemia in children: Classification, clinical manifestations, and outcome. *Acta Paediatr Scand* 76:271-278, 1987.
57. Stapleton FB y Miller LA: Renal function in children with idiopathic hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2:229-235, 1988.
58. Bianchi G, Vezzoli G y Cusi D: Abnormal red-cell pump in patient with idiopathic hypercalcemia. *N Engl J Med* 319:897-902, 1988.