

## EDITORIALES

# Cistinuria

R. Peces, M. Gorostidi y P. Escalada

Servicio de Nefrología. Hospital Covadonga. Oviedo.

### Aspectos clínicos

En 1810, Wollaston, médico inglés con afición por la cristalografía, describió un nuevo tipo de litiasis que supuso de origen vesical, por lo que denominó «óxido cístico» a la sustancia responsable de la misma<sup>1</sup>.

Hubieron de transcurrir más de ciento cincuenta años desde este enfoque anatomicista hasta el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, del manejo renal de los aminoácidos y la aplicación de estos últimos conceptos en el campo de la terapéutica.

A principios de siglo, Garrod incluyó a la cistinuria entre los errores innatos del metabolismo, postulando que un déficit enzimático sería la causa de esta enfermedad<sup>2</sup>. Mientras que la teoría de la ausencia de una enzima en una determinada vía metabólica ha soportado el paso del tiempo en el resto de los errores innatos del metabolismo, Dent y Rose demostraron en la década de los cincuenta que la cistinuria carece de esta causa y que la alteración básica radica en un defecto hereditario del transporte de membrana en el túbulo renal y en la mucosa intestinal de los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina<sup>3</sup>.

La expresión de este defecto a nivel intestinal no tiene consecuencias clínicas debido a que la malabsorción de estos aminoácidos se compensa al permanecer intacta la absorción de los mismos en forma de oligopéptidos. Además, en el caso de la cistina, la ausencia de cambios en sus niveles circulantes se explica al proceder fundamentalmente del metabolismo de la metionina. Sin embargo, a nivel renal, los aminoácidos filtrados en el glomérulo son deficitariamente reabsorbidos, produciéndose su hiperexcreción urinaria. Las concentraciones elevadas de ornitina, lisina y arginina en la orina son una anécdota bioquímica, pero la cistinuria, al ser la cistina el aminoácido con menor solubilidad, ocasiona litiasis con los consiguientes riesgos de obstrucción de la vía urinaria, infección de la misma y eventual pérdida de función renal. La cistina representa del 1 al 3 % de todos los cálculos urinarios.

La enfermedad se hereda con patrón autosómico re-

cesivo, aunque se han descrito variantes que no responden a este sencillo esquema, considerándose la existencia de al menos tres tipos genéticos de cistinúricos homocigotos. Los individuos heterocigotos presentan excreciones urinarias de los aminoácidos en cuestión superiores a las de los sujetos normales, pero inferiores a las de los pacientes homocigotos, por lo que no suelen presentar manifestaciones clínicas.

La prevalencia de la cistinuria presenta una evidente variabilidad geográfica. La evaluación de las prevalencias detectadas en los programas de despistaje en distintos países occidentales permite estimar que uno de cada 7.000 recién nacidos presenta cistinuria química, por lo que es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes. Entre el 3 y 59 % de los cistinúricos pueden realmente llegar a presentar cálculos. Aunque se ha descrito el debut clínico de la enfermedad en cualquier momento de la vida, es en la segunda y tercera décadas cuando comienza a expresarse con mayor frecuencia. La cistinuria se presenta con incidencia similar en ambos sexos, pero los varones suelen afectarse con mayor severidad en probable relación con las peculiaridades anatómicas de la vía urinaria<sup>4</sup>.

### Aspectos fisiopatológicos

La cistinuria es un clásico ejemplo de trastorno de la función tubular, al contrario que la mayoría de las aminoacidurias. En circunstancias normales, los aminoácidos plasmáticos se filtran a nivel glomerular y se reabsorben en la nefrona proximal de manera casi total. Este mecanismo de reabsorción tiene un límite de capacidad que resulta superado en la mayoría de las aminoacidurias, que son defectos extrarrenales y que cursan con hiperaminoacidemia y aminoaciduria secundaria a la incapacidad de la nefrona para reabsorber las excesivas cantidades filtradas. Sin embargo, la cistinuria cursa con niveles plasmáticos de cistina y aminoácidos dibásicos (ornitina, lisina y arginina) normales o sólo ligeramente disminuidos y, por tanto, con cargas filtradas de estos aminoácidos también normales.

Se han descrito al menos siete sistemas de transporte para la reabsorción tubular de la cistina y los aminoácidos dibásicos<sup>5</sup>. Uno de ellos, presente en el borde en cepillo de la membrana luminal tanto en el túbulo proximal como en la pared intestinal y compartido por los cuatro

Correspondencia: Dr. R. Peces.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Covadonga.  
Celestino Villamil, s/n.  
33006 Oviedo.

aminoácidos, es el responsable por defecto de la cistinuria. Este sistema de transporte, al igual que los del resto de aminoácidos, está mediado por un transportador, que es saturable y está influenciado por el gradiente electroquímico de sodio a través de la membrana luminal. Además, el transporte de cistina parece presentar un acoplamiento más estrecho al flujo transmembrana de sodio con respecto a otros aminoácidos.

Los mecanismos íntimos de la reabsorción acoplada de sodio y aminoácidos no son conocidos con exactitud todavía. Los estudios sobre la ontogenia del transporte de aminoácidos y las hipótesis sobre la fisiopatología de la aminoaciduria fisiológica neonatal son muy ilustrativos para la comprensión de estos mecanismos. Este fenómeno, propio de todas las especies de mamíferos, incluido el hombre, refleja la inmadurez del sistema de transporte tubular renal durante esa época de la vida. Se han descrito alteraciones en la composición de los fosfolípidos de la membrana del borde en cepillo tubular en ratas en el período de maduración que podrían ser responsables de una mayor permeabilidad al sodio y del aumento de la actividad intercambiadora  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sensible a amiloride. Este incremento en el paso de sodio desde la luz tubular hacia el interior de la célula, junto a una baja actividad del intercambio  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$  de la membrana basolateral neonatal, llevaría a una disipación del gradiente electroquímico de sodio necesario para el cotransporte  $\text{Na}^+/\text{aminoácidos}$ . La escasa actividad de este sistema de cotransporte sería la responsable de la aminoaciduria neonatal fisiológica. El proceso de maduración de los sistemas de homeostasis del sodio llevaría a la disminución del paso del ion a través de la membrana luminal y aumento de la actividad extrusora basolateral, con el consiguiente mantenimiento de un gradiente transmembrana que permitiría el adecuado cotransporte de aminoácidos y la desaparición de la aminoaciduria neonatal<sup>6</sup> (fig. 1). Por tanto, aquellas situaciones que favorezcan un adecuado gradiente y aumenten la reabsorción de sodio en la nefrona proximal facilitarían el transporte de aminoácidos, mientras que las circunstancias que limiten el transporte de sodio a este nivel ocasionarán un efecto negativo en la reabsorción de aminoácidos.

### Aspectos terapéuticos

El conocimiento de este cotransporte  $\text{Na}^+/\text{aminoácidos}$  representa la base fisiopatológica de un nuevo enfoque en el tratamiento médico de la cistinuria propuesto en un estudio preliminar<sup>7</sup> y corroborado por los datos del trabajo que aparece publicado en el presente número.

El objetivo del tratamiento médico de la cistinuria es la prevención de la litiasis y del crecimiento de los cálculos ya formados. Los pacientes cistinúricos homocigotos presentan excreciones urinarias de cistina suficientemente elevadas para ocasionar concentraciones del aminoácido en la orina por encima de su límite de solubilidad, que

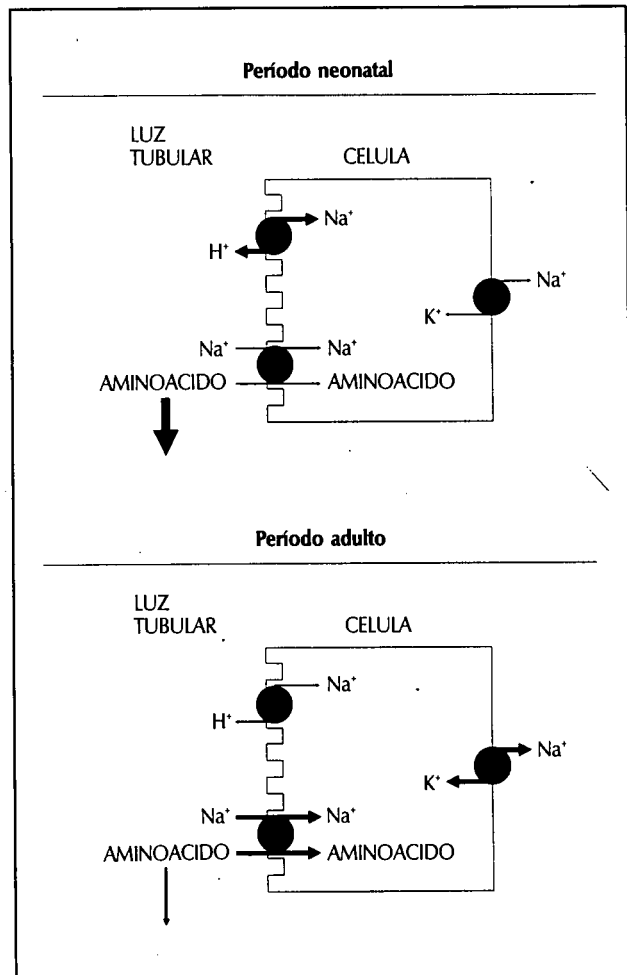
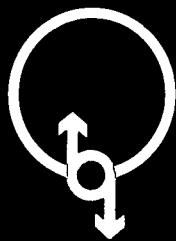


Fig. 1.—Hipótesis fisiopatológica de la aminoaciduria fisiológica neonatal.

se sitúa en torno a los 300 mg/l (unos 1.250  $\mu\text{mol/l}$ ), con un pH urinario entre 4,5 y 7,0.

La terapia clásica consiste en aumentar el débito urinario mediante una ingesta líquida elevada al objeto de conseguir el descenso de la concentración urinaria de cistina y en la alcalinización de la orina con la intención de aumentar la solubilidad del aminoácido. La solubilidad de la cistina aumenta exponencialmente al incrementar el pH, pero es necesario alcanzar niveles superiores a 7,5 para garantizar una más adecuada solubilidad. Esta medida se ve limitada por las grandes cantidades de bicarbonato sódico, a veces contraindicadas, que son precisas para conseguirla; la dificultad de su mantenimiento durante las veinticuatro horas del día y por el consiguiente riesgo de favorecer otro tipo de litiasis. Este último hecho es debido a que muchos cistinúricos tienen también hipercalcemia e hipocitraturia. Por ello, en caso de considerarse necesario alcalinizar la orina, es preferible utilizar citrato potásico.



# DIUREX®



Xipamida

En cualquier escalón del tratamiento de la H.T.A.

EL "ANTIHIPERTENSIVO DIURETICO"  
de elección en monoterapia o asociado.



(OTRAS COMBINACIONES)



(EN ASOCIACION)



(EN  
MONOTERAPIA)

**Composición:** cada comprimido contiene: Xipamida (DCI): 20 mg. Lactosa y otros excipientes c.s. **Indicaciones:** DIUREX, diurético que por su modo de acción ocupa una posición intermedia entre las tiazidas y los diuréticos de alto techo, está indicado en: Hipertensión arterial leve o moderada de origen renal y/o esencial. Hipertensión arterial grave, en asociación con otros medicamentos antihipertensores lo que permite utilizar una menor dosis de estos últimos. En el tratamiento de los edemas de origen cardíaco, hepático, renal, de la insuficiencia venosa, etc. **Posología:** En la hipertensión arterial leve o moderada la dosis recomendada es de 1 comprimido al día (20 mg de Xipamida). Esta dosis es orientativa siendo, en algunos casos suficiente medio comprimido al día (10 mg de xipamida). Para la administración de esta posología el comprimido presenta una ranura diametral para facilitar su fraccionamiento en medio comprimido. En edemas, la dosis media es de 2 comprimidos al día (40 mg. de xipamida). Se aconseja que la administración se efectúe a primeras horas de la mañana, por cuanto que al completarse la acción diurética en 12 horas, se evitan de este modo las molestias nocturnas. **Precauciones:** Al igual que con la utilización de cualquier otro diurético, los pacientes diabéticos probablemente requerirán un ajuste de la dosis de insulina o una terapia con otro hipoglucemiante. En pacientes con hipertrofia prostática, existe el riesgo de retención aguda. Debe examinarse regularmente a los pacientes para poder descubrir oportunamente el posible desarrollo de disfunción hepática, discrasias sanguíneas o reacciones idiosincrásicas. Se administrará con cautela en pacientes que presenten hiperuricemia. Aunque la xipamida no ha demostrado ser teratogénica, al igual que ocurre con cualquier otro medicamento, se evitará su administración durante los 3 primeros meses de embarazo. En pacientes digitalizados, la hipopotasemia originada por el diurético podría provocar un cuadro de intoxicación digitalítica. Debe administrarse con sumo cuidado en pacientes tratados con esteroides que ocasionen depleción de potasio. Es necesario extremar las precauciones cuando se administren agentes curazantes a pacientes que se hallan en tratamiento con xipamida. En pacientes en tratamiento con agentes hipotensores, debe tenerse presente que la administración de xipamida puede obligar a la reducción de dosis del antihipertensivo. Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia en caso de que aparecieran diarreas debe consultar a su Médico. **Contraindicaciones:** Insuficiencia renal aguda, anuria, oliguria, azoemia, insuficiencia hepática descompensada, hipopotasemia. Pacientes con antecedentes de sensibilidad a este compuesto, sulfamidas u otros derivados del ácido paraaminobenzoico. **Incompatibilidades:** No debe administrarse concomitantemente con antibióticos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos, debido a la posible intensificación de estos efectos. **Efectos secundarios:** La diuresis excesiva, particularmente en los ancianos, puede producir deshidratación y disminuir la volemia con colapso circulatorio y posible trombosis vascular, embolismo y aldosteronismo. La xipamida puede producir hipopotasemia cuando se utilice a dosis altas (más de 80 mg al día) y durante tratamientos prolongados, por lo que se debe prescribir una dieta rica en potasio o una terapia medicamentosa sustitutiva. Se han reportado ligeras alteraciones gastrointestinales en algunos casos, así como episodios de vértigo leve. **Intoxicación y su tratamiento:** La intoxicación ocasional o voluntaria se manifiesta por una alteración del cuadro electrolítico con deshidratación e hipopotasemia intensa, debiendo tratarse mediante la administración de líquidos para mantener la hidratación y suplementos de cloruro de potasio en solución líquida, y en los casos más graves con antagonistas de la aldosterona. **Presentación:** Envase con 30 comprimidos P.V.P. I.V.A. 624—Ptas. Envase con 60 comprimidos P.V.P. I.V.A. 1.185—Ptas.

**EPREX<sup>®</sup>**

**rHuEPO**

# Valor Añadido

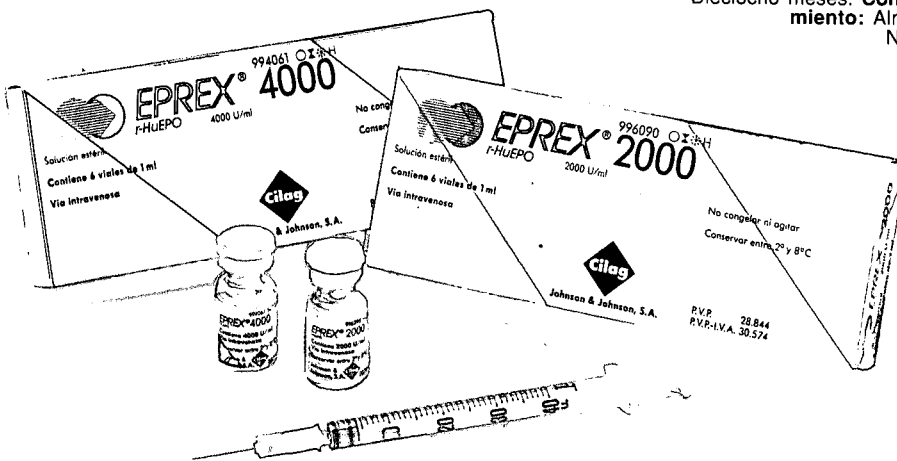
en Anemia con Insuficiencia Renal Crónica



**EPREX 4000 y 2000r-HuEPO 4000 U/ml y 2000 U/ml ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO. COMPOSICIÓN:** EPREX, Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml, que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección. **Indicaciones:** Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis. **Posología:** Se pretende conseguir que la concentración de hemoglobina este entre 10 y 12 g/dl. Se elegirá con preferencia la vía de administración subcutánea sobre la vía intravenosa. **Pacientes hemodializados.** El tratamiento se divide en dos etapas: **Fase de corrección:** 50 U/kg/3 veces por semana por vía subcutánea o intravenosa. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se deberá hacer en etapas de por lo menos 4 semanas. En cada etapa la reducción o incremento de la dosis deberá ser de 25 U/kg, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento:** Las dosis usual está entre 30 y 100 U/kg, tres veces por semana. Para la vía subcutánea, la dosis media es de un 20 a un 30% más baja que para la vía intravenosa. Sin embargo, si la respuesta obtenida por vía subcutánea es escasa e inexplicable por la condición del paciente, se debe utilizar temporalmente la vía intravenosa para averiguar si la escasa respuesta no esta causada por una reabsorción insuficiente de producto en el paciente. Los datos clínicos disponibles sugieren que aquellos pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6 g/dl) pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (> 8 g/dl). **Pacientes Pre-dializados: Fase de corrección.** Se comienza con dosis iniciales de 50 U/Kg, tres veces por semana, seguidas si es necesario por dosis mayores, incrementadas con 25 U/Kg (tres veces a la semana) hasta que se consiga el punto deseado (esto debe realizarse en etapas de por lo menos cuatro semanas). **Fase de mantenimiento.** Se ajusta la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hb entre 10 y 12 g/dl. (Dosis de mantenimiento entre 50 y 100 U/kg/semana, dividida en tres inyecciones). La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/Kg, tres veces por semana. Cuando se interrumpe el tratamiento la concentración de hemoglobina baja a cerca de 0,5 g/dl por semana. El nivel de hierro debe ser evaluado en todos los pacientes antes de, y durante el tratamiento, y debe administrarse suplemento de hierro si fuera necesario. Además otras causas de anemia, tales como la deficiencia de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> deberán ser excluidas antes de iniciarse la terapia con r-HuEPO. La no respuesta a la terapia con r-HuEPO deberá sufrir una investigación de los factores causantes. Esto incluye: deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>; intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas; hemolisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen. **Contraindicaciones:** Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y especialmente al comienzo del tratamiento posible vértigo y cansancio; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensi-

vas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arteriovenoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación de potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta que la hiperkalemia se haya corregido. **Precauciones especiales para su uso:** r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas, e hipersensibilidad conocida al medicamento. Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> deben excluirse, dado que éstas reducen la efectividad de r-HuEPO. En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes en prediálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal. **Uso durante el embarazo y la lactancia:** r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. **Interacciones:** Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito. **Advertencias y normas para correcta administración:** Como con otros productos inyectables, se comprobará que no existen partículas en solución o cambios de color. a) Inyección subcutánea: no debe excederse de un volumen máximo de 1 ml en cada lugar donde se aplica la inyección. En casos de volúmenes superiores debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. Las inyecciones se aplicaran en brazos y piernas o en la pared abdominal anterior. b) Inyección intravenosa: Deberá prolongarse durante 1 o 2 minutos. En pacientes hemodializados, la inyección debe de ser administrada después de la sesión, en la cánula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para aclarar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación. En pacientes con aparición de síntomas gripales y para minimizarlos puede ser beneficiosa la inyección lenta en unos 5 minutos. No administrar por infusión intravenosa o en solución con otros medicamentos. **Intoxicación:** El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación. **Precauciones. Uso pediátrico:** Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños. **Incompatibilidades (principales):** NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS. **Caducidad:** Dieciocho meses. **Condiciones de almacenamiento:** Almacenar entre 2 y 8° C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

**Presentaciones:** Caja de 6 viales de 2000 U/ml de r-HuEPO. P.V.P. IVA = 30.574 ptas. Caja de 6 viales de 4000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA = 61.126 ptas.



A pesar de estas medidas, muchos pacientes presentan recidivas litíasicas, por lo que han ido surgiendo distintas alternativas, si bien ninguna de ellas ha obtenido el consenso general.

El aminoácido esencial precursor de la cistina es la metionina, por lo que se propuso la utilización de una dieta con escaso contenido en el mismo. Este tipo de dieta no ha encontrado nunca un lugar destacado en el tratamiento de la cistinuria debido a la complejidad de su confección, a su difícil seguimiento y a la irregularidad de resultados en distintos estudios.

Se ha propuesto también el uso de varias sustancias que han demostrado su capacidad de convertir la cistina en compuestos de mayor solubilidad mediante su actuación sobre los puentes disulfuro del aminoácido. La D-penicilamina ha visto limitado su uso por la elevada frecuencia de reacciones adversas, algunas de las cuales son bien conocidas por el nefrólogo. La mercaptopropionilglicina fue considerada como potencial sustituto de la D-penicilamina al presentar una menor incidencia de efectos secundarios graves; pero el hecho de que éstos se presenten especialmente en los pacientes con intolerancia a la D-penicilamina tampoco ha permitido que este fármaco sea la panacea del tratamiento médico de la cistinuria. La N-acetilcisteína sólo es útil al administrarla localmente en la vía urinaria, por lo que forma parte del tratamiento invasivo de la enfermedad. El más reciente invitado en el grupo de fármacos que aumentan la solubilidad de la cistina ha sido el captopril. Los resultados de los estudios iniciales sobre su efecto beneficioso en esta enfermedad no han sido corroborados por otros autores y su utilidad no se ha confirmado todavía.

El último grupo de medidas terapéuticas lo forman aquellas encaminadas a intentar disminuir la excreción urinaria de cistina. En 1979, Miyagi y cols.<sup>8</sup> comunicaron que la administración de glutamina a un paciente con cistinuria produjo una disminución en la excreción urinaria de cistina por mecanismos no aclarados. Los resultados de aquel estudio no pudieron ser confirmados por otros grupos, y Jaeger y cols.<sup>9</sup>, al intentar aclarar la potencial utilidad de la glutamina, describen que el efecto anticistinúrico de esta sustancia sólo se produce en condiciones de alta ingesta de sodio y, por tanto, de elevada eliminación

urinaria del ion, mientras que en pacientes sometidos a una dieta hiposódica la glutamina carecería de este efecto. Además, hay que tener en cuenta que el beneficio potencial del tratamiento con glutamina es cuestionable debido, en parte, a que su administración aumenta la excreción de amonio urinario, lo que puede favorecer la precipitación de estruvita.

Nuestros resultados preliminares<sup>7</sup>, ampliados posteriormente, confirman que la restricción dietética de sodio hasta niveles de 50 mmol/día ocasiona una notable disminución de la excreción urinaria de cistina. Esta sencilla medida, asociada a una ingesta hídrica abundante, mantiene la concentración urinaria del aminoácido en rangos de seguridad no litogénica. Asimismo, este efecto se mantiene en el tiempo, por lo que representa una alternativa válida y no farmacológica en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad.

La restricción dietética de sodio proporciona un nuevo enfoque terapéutico para la cistinuria basado en hechos fisiopatológicos que, por supuesto, precisa de estudios más amplios para su total validación.

## Bibliografía

1. Wollaston WH: On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Philos Trans R Soc Lond*, 100:223-230, 1810.
2. Garrod AE: Inborn errors of metabolism: the Croonian Lectures delivered before the Royal College of Physicians of London, in June, 1908. London. Frowde, Hodder and Stoughton, 1909.
3. Dent CE y Rose GA: Amino acid metabolism in cystinuria. *Q J Med*, 20:205-220, 1951.
4. Segal S y Thier SO: Cystinuria. En Scriver, Deaudec, Sly, Valle (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. New York. McGraw-Hill, 2479-2496, 1989.
5. Jaeger P: Cystinuria: pathophysiology and treatment. *Adv Nephrol*, 18:107-112, 1989.
6. Zelikovic I y Chesney RW: Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int*, 36:351-359, 1989.
7. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M y Alvarez J: Effects of sodium intake on cystinuria. *Nephron*, 57:421-423, 1991.
8. Miyagi K, Nakada F y Ohshiro S: Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria. *N Engl J Med*, 301:196-198, 1979.
9. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE y Thier SO: Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med*, 315:1120-1123.