



42
20j

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLÁN"**

**RELACION ENTRE LA FORMACION DE CALCULOS
RENALES Y EL ESTADO METABOLICO
DEL PACIENTE**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
R I T A R A N G E L M O R E N O



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | Pág. |
|---|------|
| I. Introducción | 1 |
| I.1. Generalidades | |
| I.2. Clasificación de cálculos renales | 4 |
| I.2.A. Cálculos de oxalato | 4 |
| I.2.B. Cálculos de fosfatos | 5 |
| I.2.C. Cálculos de ácido úrico | 6 |
| I.2.D. Cálculos menos frecuentes | 7 |
| I.3. Aspectos metabólicos | 8 |
| I.3.A. Litiasis oxalica | 8 |
| I.3.B. Litiasis de fosfocarbonato y fosfocalcica | 18 |
| I.3.C. Litiasis úrica | 26 |
| I.3.D. Litiasis menos frecuentes | 28 |
| II. Objetivos | 29 |
| III. Hipótesis | 30 |
| IV. Material y Métodos | 31 |
| V. Resultados | 37 |
| VI. Discusión | 43 |
| VII. Conclusiones | 46 |
| VIII. Bibliografía | 47 |

I. INTRODUCCION

La patología de las vías urinarias, constituye uno de los problemas a los que se enfrentan el médico en su práctica diaria; de estos, la litiasis renal adquiere notable importancia por la frecuencia con que se presenta (2-3, 7, 19, 21, 29, - - 37) se caracteriza por signos de obstrucción de la pelvis del riñón o el ureter, y puede ocurrir una hidronefrosis o pielonefritis como consecuencia de ella (22).

Aunque en la mayor parte de los casos se desconoce el proceso desencadenante (22, 39), se deben considerar algunos factores que favorecen la cristalización como: infecciones en las vías urinarias, las mucoproteínas urinarias mitógenas.

Se conoce que la mayoría de cálculos renales, provienen de sustancias del metabolismo intermediario de las proteínas y del metabolismo mineral (27, 40); por lo que su formación presupone condiciones fisicoquímicas (44).

Cuando el cálculo representa un factor obstructivo ni si-

quiera el tratamiento médico-quirúrgico logra resolver el problema del paciente, ya que se presentan recidivas en un 15-20% de los casos, que indican que persisten factores fisicoquímicos que tienden a reproducirlo (44, 51, 54).

I.1. GENERALIDADES.

Cálculos urinarios (litiasis urinaria, nefrolitiasis o -- "piedras"), se forman por precipitarse y aglomerarse ciertas -- sustancias que se eliminan por la orina. Pueden formarse cálculos en el aparato urinario a cualquier edad, además es una -- afección antigua probablemente teniéndola el hombre desde sus comienzos, el cálculo más antiguo del que se tiene conocimiento, fue encontrado en Egipto, data del 3200 a.c. (17).

En el 1000 a.c. los indios americanos ya conocían los -- síntomas clínicos de la enfermedad y tratamiento (17).

En los tiempos de Hipócrates (460-377 a.c.), la eliminación de arenillas por la orina era considerado un signo característico de pacientes formadores de cálculos urinarios (42).

En 1474 se realizó una extirpación quirúrgica experimental de un cálculo renal por el cirujano Germain Colat (17).

En el siglo XVIII los cirujanos de Norfolk (Inglaterra), llegaron a ser notables en la extracción de cálculos, además --

se obtienen las primeras nociones científicas sobre la composición de las concreciones urinarias (17, 42).

En 1810 Walkaston presentó un trabajo, en la Real Sociedad de Londres, de la extracción de cálculos (42).

El análisis microquímico fue ideado por Robin en 1874 y modificado por Esbach en 1885 (42).

En 1876 Nieman describe los principales signos clínicos de la litiasis, su carácter hereditario y los efectos del tratamiento (42).

En 1902 Frieman y en 1908 Garrod proponen la hipótesis de que la litiasis de cistina, se trata de una enfermedad metabólica. Brand demostró que la cistinuria se deriva de una alteración del metabolismo de la cistina y la hemocistina.

El hallazgo de oxalato cálcico en la orina data de 1383 -- (42). Sheele y Bergmann en el siglo pasado son los primeros en describir la litiasis úrica. En época reciente, los cálculos de ácido úrico y el síndrome gotoso han sido estudiados -- por Gutman y Yu, más recientemente por Kelley y Sperling (42). Desde el siglo XIX, se conoce la existencia de cálculos urinarios de Xantina; en 1954, Dent y Philpot propusieron que existía una alteración en la xantinooxidasa en un paciente con cálculos de xantina (42).

I.2. CLASIFICACION DE LOS CALCULO RENALES

La variedad de los cálculos hace que para cada paciente se debe presentar un tratamiento diferente, ya que la forma de diagnóstico y la eliminación del proceso patológico, varía de acuerdo a las complicaciones que se presenten (5, 18, 20, 24). Los cálculos urinarios los podemos agrupar por su composición química y por su probable etiología, siendo la siguiente clasificación la más aceptada (37, 42).

I.2.a. Cálculos de Oxalato.

El aspecto morfológico externo puede corresponder a concreciones pequeñas, grandes de formas umbilicadas, espiculadas y granuloespiculadas, de color blancogrisáceo.

Los cálculos oxálicos sus más comunes asociaciones son -- con la forma monohidratada y dihidratada (42)..

a) Forma monohidratada

Sustancia: oxalato cálcilo monohidratado

Fórmula: $\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$

Nombre mineral: Whewelita

Son cálculos duros, lisos, de aspecto lustroso, el color varía del castaño claro a rojizo o al negro.

b) Forma dihidratada

Sustancia: oxalato cálcilo dihidratado

Fórmula: $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Nombre mineral: Weddelita

Su color oscila de incoloro al amarillo castaño debido a la inclusión de materia orgánica.

I.2.b. Cálculos de fosfocarbonato o fosfatos.

Por el aspecto externo, aparecen bajo cuatro formas:

- i) Cálculos pequeños, del tamaño de un piñón, pueden ser lisos o rugosos, al corte presentan una estructura granular.

Cuando predomina el fosfato cálcilo hidratado (HIDROXIAPATITO $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), la disposición tenderá a ser estratificada.

Si el elemento fundamental es fosfocarbonato (CARBONATO--APATITO $\text{Ca}_{16}(\text{PO}_4)_{6-Z}(\text{OH})_{2-Y}(\text{CO}_3)_{Z-Y}$), la estructura es laviforme.

- ii) Concreciones de aspecto cerebroide, del tamaño de una almendra, están constituidas por grandes depósitos de material amorfo en forma de gránulos o láminas. Son cálculos de constitución mixta, de fosfatos y oxalatos.
- iii) Formaciones coraliformes, que son un molde de la cavidad renal (cálices o en su totalidad), están constituidas por capas concéntricas de material granular, alrededor de una zona central de la misma estructura. Esta disposición po

co frecuente es el acumulo de fosfato-amónico-magnésico - (ESTRUVITA $MgNH_4PO_4 \cdot 6 H_2O$).

- iv) Concreciones mucopétreas, son completamente amorfas excepto en aquéllas porciones donde existen acúmulos de cristales de oxalato (20, 42).

I.2.c. Cálculos de ácido úrico.

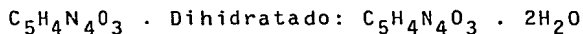
En los cálculos de ácido úrico la estructura interior viene determinada por el tamaño de la concreción, los de formación reciente o eliminados en un espacio corto son de color rojizo-anaranjado, ya sean de superficie lisa o rugosa. Desde el punto de vista microscópico, los cálculos de ácido úrico y sus sales adoptan cuatro estructuras:

- a) GRANULOPOROSA, contiene multitud de gránulos que alternan con grandes espacios vacíos.
- b) CONCENTRICA O DE EMPALIZADA, esta disposición se constituye por capas concéntricas, compactas, que se adosan unos a otros a través de depósitos de material amorfo grisáceo.
- c) MIXTA, las dos estructuras descritas anteriormente suelen presentarse asociadas en un mismo cálculo, sobre todo cuando el tamaño de la concreción es grande. En el centro contienen una estructura granuloporosa que constituye una tercera parte de esta concreción, mientras que los dos tercios

restantes se encuentran formados por capas concéntricas que rodean la porción nucleomedular.

- d) CRISTALES ALARGADOS EN FORMA DE AGUJAS DE URATO AMONICO, -- una estructura extraordinariamente infrecuente es la disposición espiculada radial, alrededor de un núcleo puntiforme de cristales de urato amónico.

El ácido úrico en forma pura tiene la siguiente fórmula:



Nombre mineral: 2, 6, 8 - trioxipurina (22, 42).

1.2.d. Cálculos menos frecuentes

- i) Cálculos de Cistina, son de color amarillo opaco, de superficie granular, duros, de tamaño variable, e incluso llegan a moldear la pelvis renal.

Su fórmula es: $(-SCH_2 CH (NH_2) COOH)_2$

La cistina es el menos soluble de los aminoácidos naturales que se excretan en una aminoaciduria.

Ocasionalmente, se mezcla con apatito o estruvita si la orina está infectada (42, 59).

- ii) La fórmula de la xantina es: $C_5H_4N_4O_2$; su aspecto es flammígeno, de láminas irregulares superpuestas; con origen frecuentemente en un vértice, a modo de abanicos que se -

superpusieran (42).

- iii) La glicina suele asociarse en los cálculos renales a la litiasis oxálica, sin ninguna característica especial (42).

I.3. ASPECTOS METABOLICOS

I.3.a. Litiasis oxálica.

La tendencia a formar cálculos de oxalato cálcico provienen de la insolubilidad de esta sal. Sin embargo el ácido oxálico (HOOC-COOH) es un ácido dicarboxílico muy soluble en agua que cristaliza en forma dihidratada, aunque pierde el agua a 100°C .

Es oxidado cuantitativamente con permanganato. El calor lo descompone en anhídrido carbónico, óxido de carbono y agua, también en ácido fórmico y anhídrido carbónico. A 150°C se sublima. A temperatura inferior a 150°C el ácido sulfúrico lo transforma en ácido fórmico y posteriormente en anhídrido carbónico. Es un ácido relativamente fuerte con $\text{pK}_{a_1} = 1.46$ y $\text{pK}_{a_2} = 4.40$.

El ácido oxálico tiene una notable afinidad por los cationes divalentes, sobre todo calcio y magnesio. El magnesio com

pite con el calcio pero mientras que la sal cálcica es completamente insoluble la sal magnésica es más soluble. El ácido oxálico eliminado por la orina proviene en parte de síntesis endógena y en parte de ingestión con la alimentación. Aunque se debe mencionar que el aporte por la dieta es mínimo ya que no se absorbe en forma total, por otra parte, se ha visto que durante el ayuno en el sujeto normal su excreción continúa - - igual en magnitud. Por lo tanto su fuente principal es endógena.

Normalmente su excreción urinaria varía de 10 a 50 mg en 24 horas.

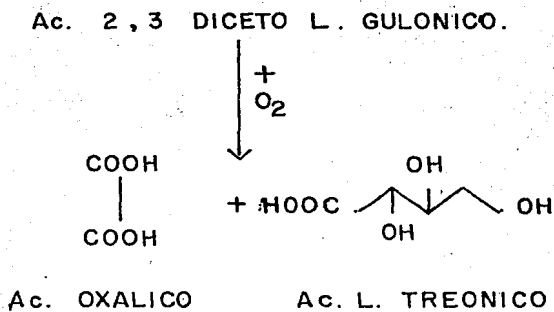
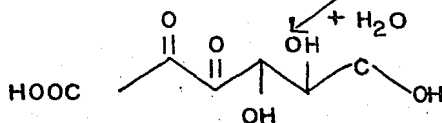
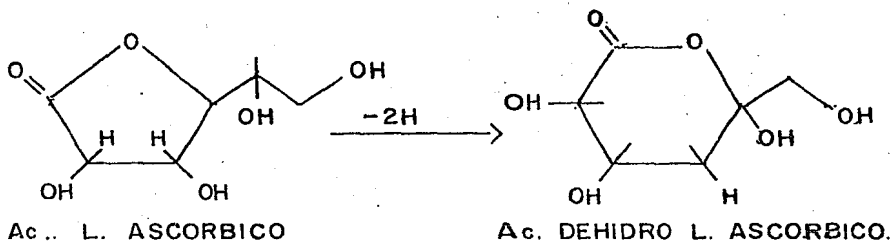
Las dos fuentes fundamentales de ácido oxálico son: ácido ascórbico y ácido glioxílico.

I.3.a.1 Vía del ácido ascórbico.

El ácido L-ascórbico y su precursor, el ácido 2-3-diceto-L-gulónico, conducen in vivo a la formación de ácido oxálico, sin que en el proceso se origine o acumule ácido glioxílico.

Sin embargo, esta vía es poco importante y no contribuye significativamente a la formación de oxalato, aunque la administración indiscriminada de ácido ascórbico puede conducir a un empeoramiento de la litiasis renal (42). (Fig. 1)

VIA DEL ACIDO ASCORBICO.



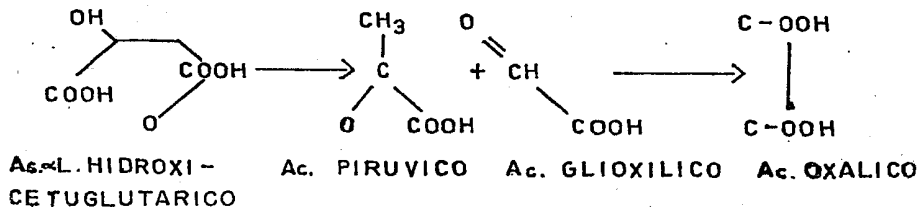
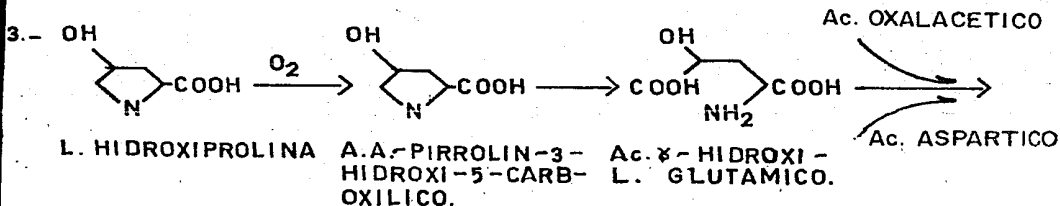
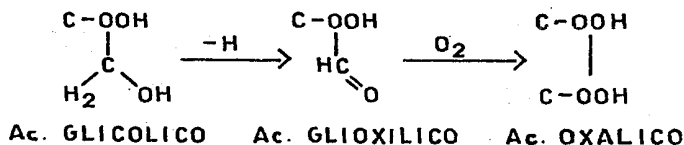
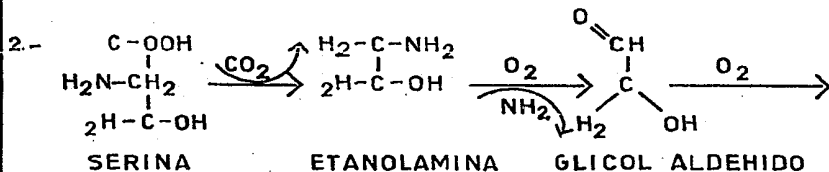
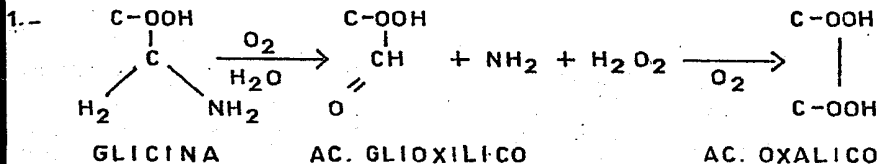
1.3.a.ii Vía del ácido glioxílico.

La formación de ácido glioxílico en ácidos oxálico y glicólico, o sea, la oxidación y la reducción, ocurre espontáneamente a pH neutro. Desde el punto de vista enzimático, la transformación del ácido glioxílico en ácido oxálico es catalizada por dos oxidasas y una deshidrogenasa.

Las oxidasas son flavoproteínas cuyos substratos naturales son respectivamente el ácido glicólico y la xantina. La deshidrogenasa que transforma el ácido glioxílico en oxálico posee como substrato natural el ácido láctico (42).

Los precursores más importantes del ácido glioxílico son: glicina, etanolamina e hidroxiprolina. (Fig. 2).

VIA DEL ACIDO GLIOXILICO.



Este compuesto, a su vez, es la vía de transformación de la hidroxiprolina en ácido málico, a través de descarboxilación oxidativa. La importancia de esta vía, sin embargo, no parece ser muy grande, al menos en los mamíferos (42).

Parece ser que existen cuatro bloques enzimáticos en el metabolismo normal del ácido oxálico (29, 42, 53).

El primero. Se encuentra entre el paso de glicina hacia ácido glioxílico. Esto trae como consecuencia la desviación metabólica de glicina a serina, etanolamina, glicolaldehído, glicocólico, glioxílico y oxálico. (Fig. 3)

El segundo. Bloque metabólico se sitúa en el paso de serina hacia purínico (Fig. 4); consecuentemente, la desviación metabólica se produce por un aumento de la serina y de la glicina.

La tercera alteración se encuentra entre la etanolamina y glicolaldehído (Fig. 5); esto trae consigo la desviación metabólica de serina a glicina.

El cuarto error metabólico se encuentra en el paso de ácido glioxílico (Fig. 6) hacia ácido fórmico. Al no existir este paso final, el ácido glioxílico es transformado mayormente hacia ácido oxálico.

a) La GLICINA. Es desaminada a través de dos mecanismos distintos:

1. Por desaminación oxidativa por la D-amino-ácidooxi-
dasa generalmente existente en los tejidos.
2. Por transaminación, utilizando como aceptor del gru-
po amino un cetoácido.

Cuando la reacción ocurre en sentido contrario:

ACIDO GLIOXILICO ---- GLICINA, los donadores de grupos
amínicos más importantes, son los ácidos glutámico y -
aspártico, glutamina y asparagina y los ω -aminoácidos.
Se han identificado al menos tres transaminasas distin-
tas que catalizan esta reacción: glutámico-glicinotran-
saminasa específica, transaminasa universal y ω -amino-
transaminasa.

b) La transformación de la ETANOLAMINA EN ACIDO GLIOXILI-
CO ocurre en tres etapas sucesivas.

1. ETANOLAMINA ---- ALDEHIDO GLICOLICO
2. ALDEHIDO GLICOLICO ---- ACIDO GLICOLICO
3. ACIDO GLICOLICO ---- ACIDO GLIOXILICO

c) La HIDROXIPROLINA y el ácido glioxílico pueden inter-
transformarse. El precursor más inmediato del ácido -
glioxílico es el ácido α -hidroxi- γ -cetoglutárico.

a) La GLICINA. Es desaminada a través de dos mecanismos distintos:

1. Por desaminación oxidativa por la D-amino-ácidooxi-
dasa generalmente existente en los tejidos.
2. Por transaminación, utilizando como aceptor del gru-
po amino un cetoácido.

Cuando la reacción ocurre en sentido contrario:

ACIDO GLIOXILICO ---- GLICINA, los donadores de grupos
amínicos más importantes, son los ácidos glutámico y -
aspártico, glutamina y asparagina y los ω -aminoácidos.
Se han identificado al menos tres transaminasas distin-
tas que catalizan esta reacción: glutámico-glicinotran-
saminasa específica, transaminasa universal y ω -amino-
transaminasa.

b) La transformación de la ETANOLAMINA EN ACIDO GLIOXILI-
CO ocurre en tres etapas sucesivas.

1. ETANOLAMINA ---- ALDEHIDO GLICOLICO
2. ALDEHIDO GLICOLICO ---- ACIDO GLICOLICO
3. ACIDO GLICOLICO ---- ACIDO GLIOXILICO

c) La HIDROXIPROLINA y el ácido glioxílico pueden inter-
transformarse. El precursor más inmediato del ácido -
glioxílico es el ácido α -hidroxí- γ -cetoglutárico.

Este compuesto, a su vez, es la vía de transformación de la hidroxiprolina en ácido málico, a través de descarboxilación oxidativa. La importancia de esta vía, sin embargo, no parece ser muy grande, al menos en los mamíferos (42).

Parece ser que existen cuatro bloques enzimáticos en el metabolismo normal del ácido oxálico (29, 42, 53).

El primero. Se encuentra entre el paso de glicina hacia ácido glioxílico. Esto trae como consecuencia la desviación metabólica de glicina a serina, etanolamina, glicolaldehído, glicocólico, glioxílico y oxalico. (Fig. 3)

El segundo. Bloque metabólico se sitúa en el paso de serina hacia purívico (Fig. 4); consecuentemente, la desviación metabólica se produce por un aumento de la serina y de la glicina.

La tercera alteración se encuentra entre la etanolamina y glicolaldehído (Fig. 5); esto trae consigo la desviación metabólica de serina a glicina.

El cuarto error metabólico se encuentra en el paso de ácido glioxílico (Fig. 6) hacia ácido fórmico. Al no existir este paso final, el ácido glioxílico es transformado mayormente hacia ácido oxálico.

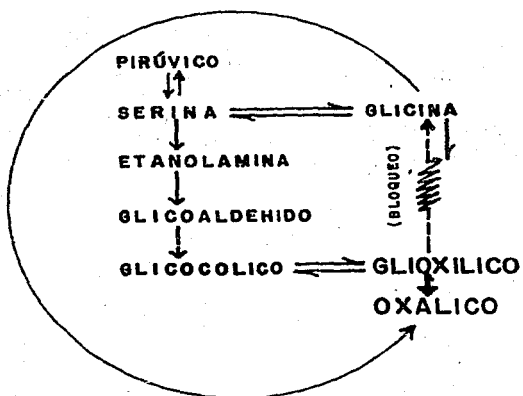


FIGURA 3

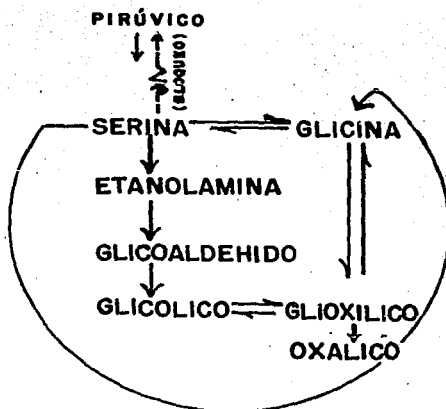


FIGURA 4

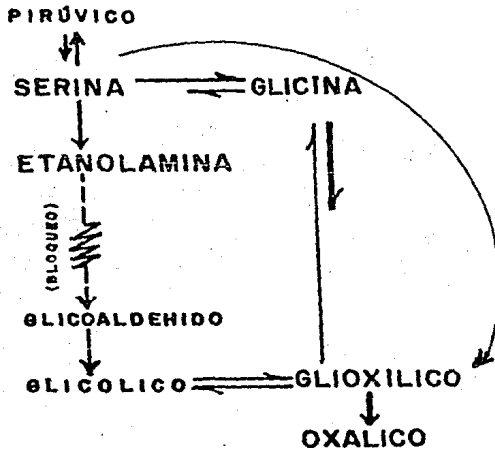


FIGURA 5

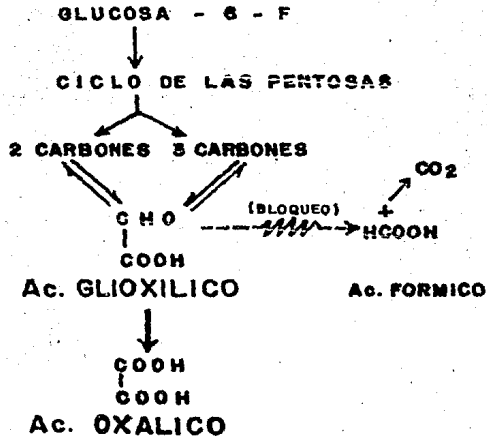


FIGURA 6

Las alteraciones metabólicas expuestas pueden originar -- que el oxáto se elimine en gran cantidad por la orina, produciéndose su precipitación y consecuentemente litiasis renal. - El mecanismo íntimo por el cual el oxalato se precipita para formar el cálculo no está aclarado (46, 48, 53). Sólo se habla de los factores que pueden ayudar a su formación, principalmente las infecciones recurrentes que provocan lesión tisular.

El cuadro de oxaluria, puede revestir diversos grados de intensidad; desde el más grave, que es la oxalosis, la cual -- está constituida por la presencia de depósitos de oxalato en -- diversas partes del cuerpo que conducen fatalmente a la muerte por insuficiencia renal (51).

I.3.b. Litiasis de fosfocarbonato.

La aparición de cantidades significativas de fosfocarbonato dentro de la estructura de un cálculo urinario indica un -- mal pronóstico y, desde luego, la existencia de una alteración grave, prolongada y difícil de tratar (42), incapaz de acidifi-- car la orina y que desde el principio o eventualmente, se in-- fecta (25). Además, la presencia de hiper calciuria es casi -- constante (29).

El túbulo renal es responsable o capaz de concentrar 400 veces la eliminación de hidrógeno, referida a su concentración en el plasma. Este proceso de acidificación acarrea la resor-- ción o regeneración del bicarbonato filtrado por el glomérulo.

El bicarbonato filtrado por el glomérulo es resorbido en el túbulo proximal, y el resto en el túbulo distal (40).

Varios son los mecanismos que contribuyen a la absorción del bicarbonato (27): a) la tensión plasmática de CO_2 ; b) la secre-- ción de hidrogeniones; c) los niveles de potasemia; d) la capa-- cidad de absorber bicarbonato a través de un sistema tubular -- específico, y e) la actividad de la anhidrasa carbónica renal.

- a) La tensión plasmática de CO_2 estimula la capacidad de re--sorber bicarbonato, sin que esto influya sobre la libera--ción de bicarbonato en situaciones extremas, tales como la acidosis y la alcalosis respiratoria.
- b) La secreción de hidrogeniones y su influencia en la resor--ción de bicarbonato. La secreción del ácido se realiza a través de un intercambio del H^+ por Na^+ a nivel del túbulo proximal. Relacionado con la secreción de H^+ , o indirecta--mente, el bicarbonato filtrado por el glomérulo es resorbi--do por el túbulo en relación directa a la acidez titulable y el amonio existente en la orina.
- c) La caliemia contribuye a la absorción de bicarbonato, pro--bablemente estimulando la secreción de hidrógeno en el túbulo proximal.
- d) La existencia de un sistema específico para la absorción -tubular del bicarbonato, Levine y Nash han comprobado en -experimentos de micropunción la disociación que existe en--tre la capacidad de absorber agua, sodio y de secretar hi--drogeniones cuando se produce acidosis en las ratas median--te la administración prolongada de cloruro amónico.
- e) El efecto de la anhidrasa carbónica en la regeneración tu--bular del bicarbonato se comprueba cuando la enzima es in--hibida con acetazolamina. Su inhibición acarrea un descen--so del dintel para el bicarbonato y un incremento de la --

pérdida de bicarbonato tubular.

La presencia de cálculos de fosfocarbonato y los fenómenos metabólicos y clínicos suelen asociarse por su gravedad -- con (42):

1) Acidosis tubular primaria o secundaria a intervenciones quirúrgicas en las que el uréter o la vejiga son sustituidos -- por asas intestinales. 2) Hiperparatiroidismo primario. 3) -- Nefroastenoaciduria. 4) Infecciones ureolíticas en individuos hipercalcémicos.

- 1) La acidosis hiperclorémica es una enfermedad extraordinariamente rara, el mecanismo patogénico es desconocido, -- aunque se especula con la incapacidad de crear un gradiente tubular suficiente para secretar hidrógeniones. Frente a esta forma completa, o acidosis hiperclorémica de tipo -- I, existe la forma incompleta, o de tipo II, en la que el único hallazgo es una incapacidad para hacer descender el pH urinario después de administrar cloruro amónico.
- 2) Hiperparatiroidismo primario será analizado más adelante.
- 3) La nefroastenoaciduria es un síndrome, congénito o adquirido, en virtud del cual se eliminan orinas con pH superiores a 6, desciende la acidez titulable y el amonio. A diferencia de la acidosis hiperclorémica de tipo II, la administración de cloruro amónico si consigue hacer que des--

cienda el pH urinario; únicamente se comprueba que la acidez titulable y el amonio no asciendan a límites similares a la normalidad. Es importante reseñar que el diagnóstico de este síndrome sólo puede realizarse en ausencia de infección.

- 4) Finalmente, es un hallazgo frecuente la aparición de cálculos de fosfocarbonato en individuos portadores de cálculos de oxalato, los cuales se acompañan de hiper calciuria. La aparición de infección desencadena un cuadro de incremento de la hiper calciuria y formación de cálculos de fosfocarbonato (40, 47).

Litiasis Fosfocálcica

El calcio interviene en todos los mecanismos de intercambio a través de membranas o transporte de sustancias en las -- que se requieren fenómenos de polarización o activación de membranas. Los mecanismos que regulan la concentración de calcio en el organismo, y especialmente en la sangre, son complejos; no obstante, pueden reducirse cinco grandes funciones (9, 14, 52).

- 1) Absorción y secreción digestiva de calcio.
- 2) Interdependencia de los productos de solubilidad de calcio y fósforo.

- 3) Almacenaje e intercambio de calcio y fósforo entre espacio extracelular y el esqueleto.
- 4) Fenómenos de filtración y resorción renales de calcio y fósforo.
- 5) Efecto de la paratormona vitamina D₃ y la calcitonin sobre los intercambios celulares y fosfocálculos.

Absorción y Secreción Digestiva de Calcio (45)

El calcio se ingiere por vía oral en cantidades alrededor de 1 g/24 horas; estimula en el estómago la secreción de gastrina y, secundariamente, de ácido clorhídrico. Es resorbido a nivel del duodeno, del yeyuno y, ocasionalmente, del íleon. La absorción de calcio ocurre en dos etapas: la primera es el paso de calcio desde la luz intestinal al interior de la célula, y la segunda, la expulsión de la célula, a través de la membrana serosa, hacia el torrente sanguíneo.

El paso de calcio al interior de la célula intestinal parece ocurrir por dos mecanismos: 1) difusión facilitada, cuando la concentración cálcica en la luz intestinal es pequeña y - difusión pasiva, en el caso de gran concentración cálcica; 2) transporte activo necesita un sistema rico en energía, una proteína específica (transportadora) y, el control que ejercita - el calciferol y sus metabolitos activos.

Para favorecer la absorción intestinal de calcio, la vitamina D_3 debe ser hidroxilada en el carbono 25 y transformarse en $25(OH)-D_3$, un compuesto más potente que la propia vitamina D_3 .

La hidroxilación es realizada en el hígado por una hidroxilasa específica en presencia de oxígeno.

No obstante, el metabolito más activo es el $1,25(OH)-D_3$, sintetizado en el riñón; existe otro metabolito sintetizado -- en el riñón, el $24,25(OH)-D_3$, que funciona como un compuesto alterante.

El control hormonal del calcio se encuentra regido por la paratohormona, secretada por la glándula paratiroides. Normalmente la hormona paratiroidea actúa reduciendo el umbral renal de los fosfatos, por lo tanto, hay una baja de ellos en la sangre que obliga a su movilización a partir del tejido óseo. Debido a que en el hueso los fosfatos se encuentran unidos a las sales de calcio, se produce aumento de la calcemia y consecuentemente incremento de la calciuria (9, 15).

Cuando existe un aporte normal de calcio y vitamina D la destrucción y formación del hueso se encuentra en equilibrio. Cuando por alguna causa el calcio tenga un aporte por debajo de lo normal, o bien una insuficiente absorción intestinal por falta de vitamina D, la secreción de la paratohormona aumenta con objeto de evitar que los niveles de calcio caigan en cifras

críticas de hipocalcemia, ya que la hormona actúa directamente sobre el hueso provocando su destrucción, favoreciendo el paso de calcio a la sangre.

La liberación del calcio se hace en unión de citrato, formando citrato de calcio.

Así como las cifras bajas de calcio producen la hipersecreción de la paratohormona, los niveles altos de fósforo, como sucede en la insuficiencia renal crónica o aguda actúan en igual forma, pues el fósforo cuando está elevado favorece la acidosis metabólica de la insuficiencia renal y el organismo tiende a eliminarlo por la hiperactividad de la glándula paratiroides para aumentar la eliminación de los fosfatos en el túbulo renal, esto viene a constituir el hiperparatiroidismo secundario.

En el caso de la litiasis renal el cuadro de hiperparatiroidismo primario ocasiona marcado aumento en la pérdida del fósforo por el riñón, disminuyendo consecuentemente los niveles en el plasma (52).

La acción directa de la hormona sobre el hueso, origina ascenso de los niveles de calcio en la sangre y consecuentemente aumenta la eliminación por la orina. Por esa circunstancia el hueso presenta zonas de destrucción que vienen a constituir la osteitis fibrosa quística. El organismo en plan de contra-

restrar dicha destrucción aumenta los niveles de la fosfatasa alcalina, ya que esta enzima es la que favorece la deposición de sales de calcio y fósforo en la matriz ósea.

El cuadro químico del hiperparatiroidismo estará constituido por hipofosfatemia, hiperfosfaturia, hipercalcemia e hiper calciuria, así como aumento de la fosfatasa alcalina.

Como resultado de la movilización de calcio y fósforo del hueso, pasa una gran cantidad de ellos a través del túbulo y la pelvis renal. Con frecuencia el poder de solubilidad de estos elementos es excedido resultando su precipitación ya sea en los túbulos o en la pelvis renal, originando en el primer caso, nefrocalcinosis con el consecuente daño renal que puede conducir a la insuficiencia de este órgano. En el segundo caso se presenta la formación de cálculos en la pelvis o en la parte inferior del tracto urinario.

Ocasionalmente puede haber caso de litiasis renal en donde se encuentra el calcio alto y el fósforo bajo y la fosfatasa alcalina normal, es un hiperparatiroidismo sin enfermedad ósea, en pacientes en quienes las cantidades de calcio y fósforo ingeridas, son lo suficientemente grandes para contrarrestar las pérdidas de estas substancias provenientes de los huesos (36).

I.3.c. Litiasis úrica.

Normalmente el ácido úrico, se forma a partir de los ácidos nucleicos de las bases púricas, especialmente hipoxantina y xantina.

El almacén miscible o intercambiable del ácido úrico en el organismo, se produce por dos vías fundamentales:

- 1.- En la vía de Novo los nucleotidos son formados por precursores más elementales (42).
- 2.- En la vía de escape ("Salvage") los nucleotidos se forman de sus bases correspondientes a través de la fosforribosilpirofosfato (42).

La eliminación del ácido úrico puede seguir dos rutas, el riñón y el intestino. Por el riñón se excretan dos terceras partes después que se ha verificado la filtración glomerular, la reabsorción y secreción tubular activa.

Por el intestino, va sufriendo una serie de cambios hasta bióxido de carbono y amoniaco, estos productos son reabsorbidos y eliminados por la orina (23).

El aumento de ácido úrico en la sangre puede ser originado por:

- 1.- Un error metabólico de las proteínas que vienen a provocar un aumento del almacén miscible del ácido úrico.

- 2.- Por una destrucción celular como sucede en las leucemias, policitemias, vera y mielomas múltiples.
- 3.- Por una alteración en su eliminación debido a insuficiencia renal.

Las alteraciones metabólicas más importantes en la litiasis úrica.

Hiperuricemia, hiperuricosuria, pH urinario ácido por debajo de 5.7, descenso del amonio urinario, aumento de la acidez titulable e hiperexcreción de uricina.

- Hiperuricemia: cifras de ácido úrico superiores a 6-7 mg%, su presencia sin ninguna otra alteración que la justifique es indicativa de un aumento de la síntesis de ácido úrico.
- Hiperuricuria o hiperexcreción de ácido úrico. Es la eliminación de cantidades superiores a 600 mg/24 hrs. Tal alteración puede ocurrir por una sobresíntesis de ácido úrico que ha de ser eliminado por la orina o bien por una alteración en los mecanismos de absorción y secreción.
- pH ácido e hipoamoniuria. La asociación de pH urinario ácido por debajo de 5.7 generalmente 4.8 a 5.0 se encuentra la presencia de acidez titulable elevada y el descenso de la excreción de amonio por la orina.

I.3.d. Litiasis Cística.

La cistinuria. Este trastorno congénito se trata de un defecto de absorción de cistina tanto en túbulos renales como en la mucosa intestinal y excreción de cistina en la orina en cifras mayores de 250 mg en 24 horas. Debido a su relativa insolubilidad, la cistina tiende a precipitar en el aparato urinario para formar cálculos que son radioopacos (49, 59).

La cistineria se caracteriza por los cambios en los fenómenos de transporte para la cistina y los aminoácidos básicos, - localizados en lugares selectivos de resorción.

El metabolismo de la cistina y su precursor inmediato, la L-cisteína. La D-cistina no aparece en el metabolismo normal del hombre, como la metionina (42).

La metionina es un dador de metilos a través de la transmetilación; sin embargo, necesita que se produzca una preactividad del grupo metido por una enzima y un dador de energía como el A.T.P, formando la S-adenosihuetionina.

II. OBJETIVOS

- 1.- Determinar los diferentes factores que contribuyan a la -
formación de litiasis renal.
- 2.- Tratar de demostrar cual es el origen de las sustancias -
que participan en la formación de los cálculos renales.

III. HIPOTESIS

Aún no se ha logrado determinar una causa específica para la producción de litiasis urinaria, ya que no tiene una patología congénita de base.

Si se conocen las diversas alteraciones en el proceso patológico de la litiasis, así como la naturaleza química del cálculo.

Haciendo un número menor de pruebas se podría indicar el tratamiento adecuado para evitar las recidivas.

IV. MATERIAL Y METODOS.

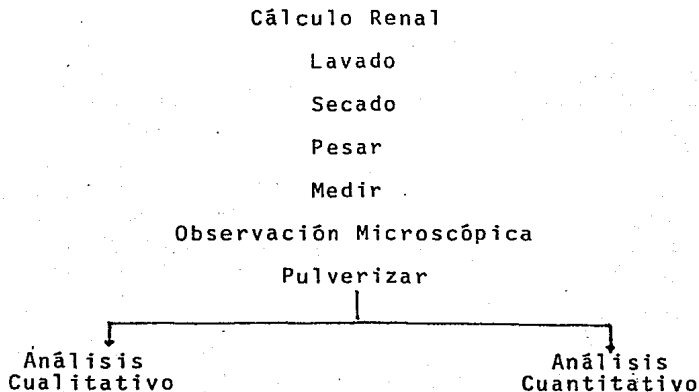
Para la realización de este trabajo, se estudiaron muestras de pacientes que acudieron (al pabellón de urología del Hospital General de la S.S.A. en México, D.F.) a someterse a distintas variantes quirúrgicas para el tratamiento de la litiasis renal.

La edad de los pacientes en el momento de ingresar a la unidad hospitalaria es de 23-70 años. Con un promedio de -- 51.5 años de edad.

Los estudios se basan en los siguientes datos: análisis-químico del cálculo, estudios en sangre y en orina como son:

- Biometría hemática.
- Examen general de orina.
- Urocultivo.
- Determinación de calcio en suero (Ferro-Ham 54,58)
- Determinación de fósforo en suero (Fiske-Subbarrow -- 54-48)
- Determinación de fosfatos alcalina (Bassey-Brock 54-58)

Para determinar la composición química del cálculo, se recibe la muestra después de la intervención quirúrgica se sigue el siguiente orden:



IDENTIFICACION CUALITATIVA DE CALCULOS DEL TRACTO URINARIO -
(METODO DE SIMMONS Y GENTZLCOW) 30, 54, 58.

Principio:

- Los uratos son detectados por reducci3n del fosfatugs tato alcalino a azul de tungsteno.
- La Cistina por el color rojo formado durante la prueba de nitroferricianuro o de sodio.
- El carbonato por liberaci3n de CO₂ sobre la acidificaci3n.
- El oxalato de calcio por la precipitaci3n apH 3-4.
- El calcio por la precipitaci3n del oxalato despu3s de quitar el oxalato de calcio intrinseco.
- El fosfato por la precipitaci3n del fosfomolibdato de amonio.
- El magnesio por la reacci3n del amarillo de titanio.
- La Xantina por la reacci3n de muroxina y por la absorci3n en el espectro ultravioleta (U.V.).
- La presencia del i3n amonio es indicado por la formaci3n de color azul al reaccionar con el 3lcali: de hipoclorito.

El análisis Cuantitativo del cálculo se realizó por los siguientes métodos:

- Calcio (Ferro-Haw 54,58) que tiene como fundamento: - el ácido clorantico precipita al calcio, como cloronilato cálcio, el que se disuelve con solución de - - E.D.T.A. y forma el cloronilato sódico soluble de color rosa, la intensidad de color es directamente proporcional se lee a longitud de onda de 520 mm ajustando a 100% de transmitancia con blanco de agua destilada.
- Fósforo (Fiske-Subbarow) fundamento: la solución molidica se une al fósforo formando ácido fosfomolidico, que es reducido por el ácido aminonaftosulfónico con formación de un complejo de color azul, la intensidad del color es directamente proporcional, leer a longitud de onda a 660 mm ajustando a 100% de transmitancia con blanco de reactivos.
- Magnesio (Neill-Neel ⁵⁴⁻⁵⁸), con el indicador amarillo de Clayton que representa la forma molecular tomará un color rojo en presencia de magnesio se lee contra blanco de agua a 540 mm.
- Oxalatos por titulación con permanganato (12,13,16,38) El ácido oxalico y los oxalatos se oxidan a un anhídrido carbónico.

- Carbonatos por titulación indirecta (13,16,38). Se precipita el carbonato de calcio y se titula el exceso con HCl. 0.1N. usando como indicador el anaranjado de metilo.

MATERIAL Y EQUIPO

- Material biológico: cálculos urinarios.
- Aparatos:
 - Estufa a 37°C
 - Refrigerador
 - Baño maría marca Kinet
 - Espectro fotometro (coleman Junior II A).
 - Horno
 - Balanza analítica Marca Sartorius con sensibilidad -- (0.001 g).
 - Potenciometro-Beckman Zeromatic 55-3.
 - Micróscopio compuesto Marza Zeiss
 - Segueta
 - Lente de aumento
 - Cápsula de evaporación
 - Microcentrífuga Marca Aparatos científicos
 - Bureta
 - Material de vidrierías el habitual en un laboratorio-
de química clínica.

I.3.b. Litiasis de fosfocarbonato.

La aparición de cantidades significativas de fosfocarbonato dentro de la estructura de un cálculo urinario indica un -- mal pronóstico y, desde luego, la existencia de una alteración grave, prolongada y difícil de tratar (42), incapaz de acidificar la orina y que desde el principio o eventualmente, se infecta (25). Además, la presencia de hipercalciuria es casi -- constante (29).

El túbulo renal es responsable o capaz de concentrar 400 veces la eliminación de hidrógeno, referida a su concentración en el plasma. Este proceso de acidificación acarrea la resorción o regeneración del bicarbonato filtrado por el glomérulo.

El bicarbonato filtrado por el glomérulo es resorbido en el túbulo proximal, y el resto en el túbulo distal (40).

Varios son los mecanismos que contribuyen a la absorción del bicarbonato (27): a) la tensión plasmática de CO_2 ; b) la secreción de hidrogeniones; c) los niveles de potasemia; d) la capacidad de absorber bicarbonato a través de un sistema tubular -- específico, y e) la actividad de la anhidrasa carbónica renal.

El urocultivo fue positivo en 39 pacientes, 18 mostraron crecimiento a *E. coli* patógena (Cuadro II).

UROCULTIVO

| | No. de Pacientes | % |
|-------------------------|---------------------|------|
| Sin Desarrollo | 78 | 66.6 |
| <i>Escherichia coli</i> | 18 | 15.4 |
| <i>Proteus</i> | 11 | 9.4 |
| <i>Klebsiella sp.</i> | 6 | 5.1 |
| <i>Enterobacter</i> | 2 | 1.7 |
| <i>Pseudomona sp.</i> | 1 | 0.85 |
| <i>Serratia</i> | 1 | 0.85 |

(CUADRO II)

Muestra el 66.6% de no crecimiento bacteriano en la orina probablemente estaban en tratamiento con antibióticos; aunque se observó el género *Proteus* y *Klebsiella* aumentados. Siendo, estos microorganismos importantes porque degradan la úrea para formar amonio (el amonio atrapa iones hidrógeno y de esta manera eleva el pH urinario).

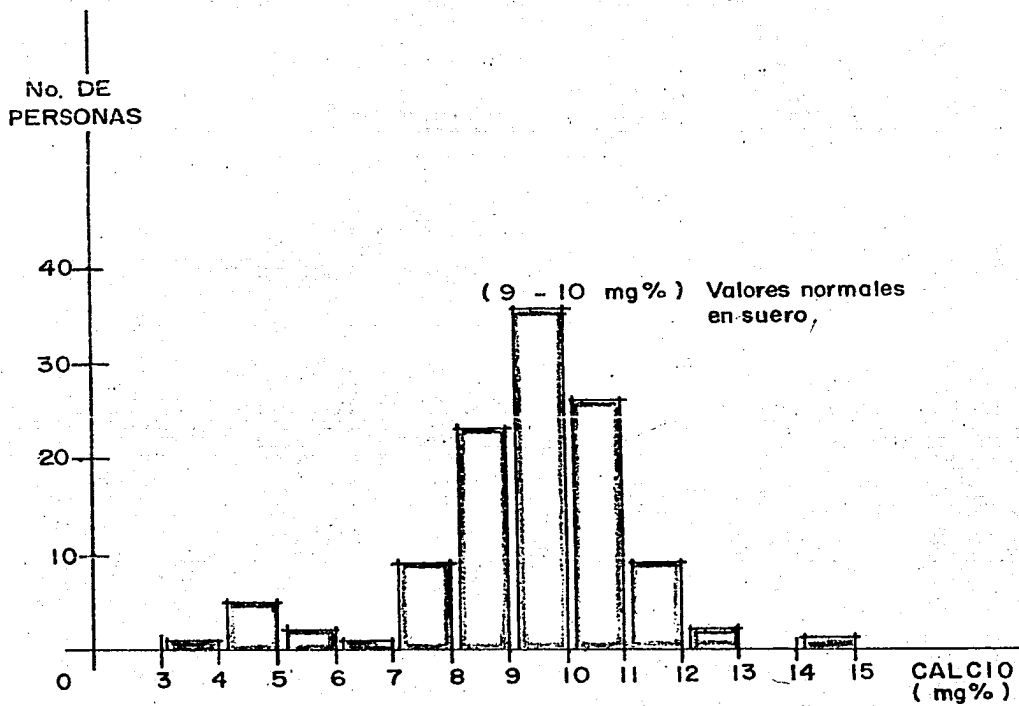
COMPOSICION QUIMICA DE CALCULOS EN
LA POBLACION

| COMPOSICION DEL CALCULO | % | pH en orina |
|---|------|----------------|
| Oxalato de Calcio, Fosfato de calcio y carbonato | 31.6 | 5-6 |
| Oxalato de Calcio y Carbonato | 24.7 | 5-6 |
| Fosfato de Amonio y Magnesio y Carbonato de Calcio | 17.0 | 7-8 |
| Carbonato de Calcio (con trazas de compuestos orgánicos). | 8.8 | 6-7 |
| Acido úrico y/o uratos, fosfato de amonio y magnesio | 7.6 | 6-7 |
| Fosfato de calcio y magnesio y oxalato de calcio | 5.9 | 6-7 |
| Fosfato de calcio y magnesio | 1.7 | 5-6 |

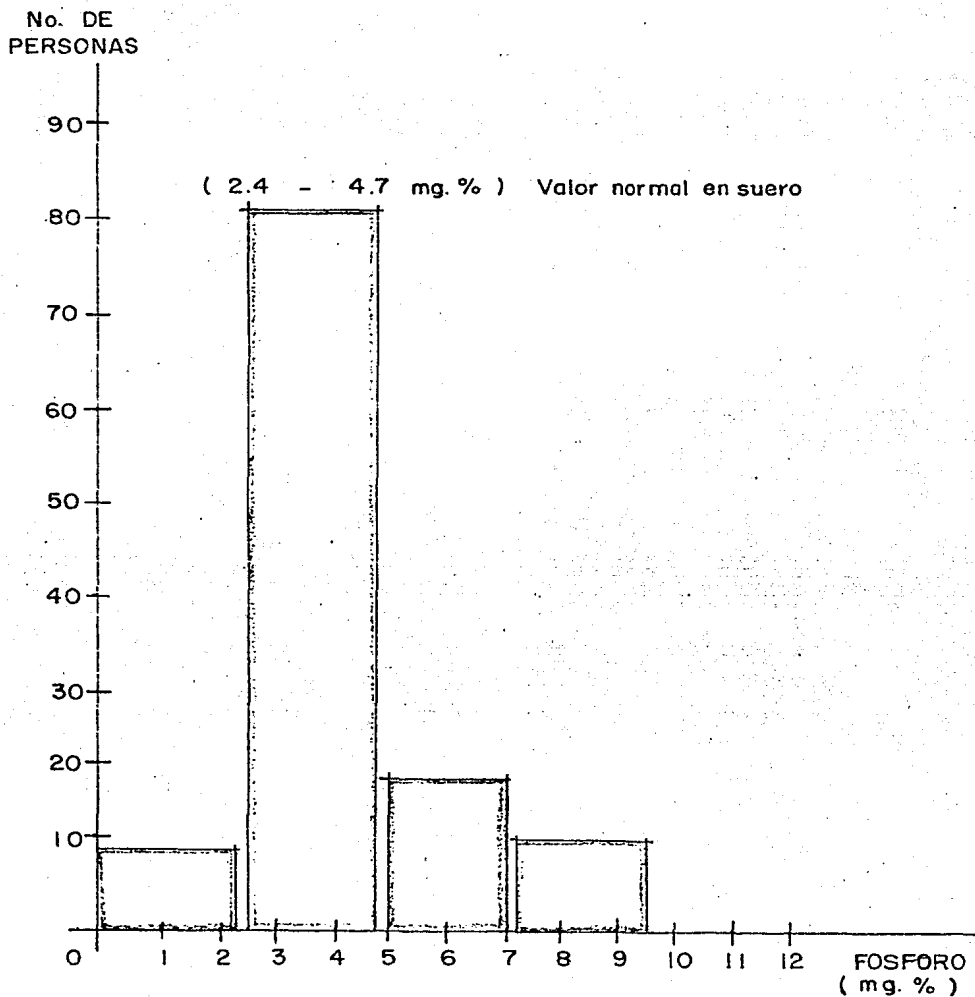
(CUADRO III)

En este cuadro se observa que en el 56% de la población, el oxalato de calcio se encuentra como sal primaria; el siguiente cálculo de mayor incidencia es el de fosfato de amonio y magnesio con un 28%; los de menor frecuencia es el carbonato de calcio y los de ácido úrico.

FRECUENCIA DE CALCIO EN LA POBLACION LITIASICA.

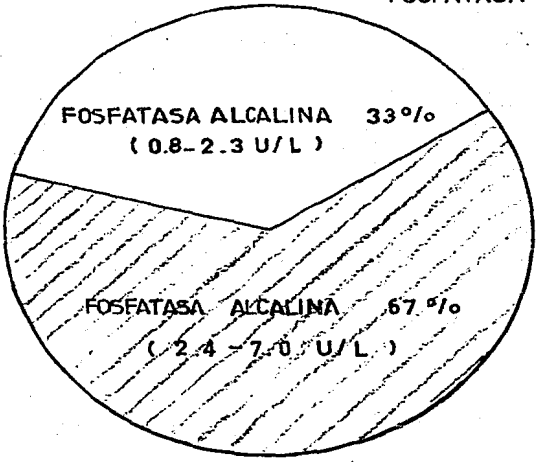


FRECUENCIA DE FOSFORO EN LA POBLACION NORMAL .

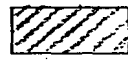


PORCENTAJE DE FOSFATASA ALCALINA Vs. FOSFORO EN SUERO.

VALORES NORMALES : FOSFORO 2.4-4.7 mg%
FOSFATASA ALCALINA 0.8-2.3 U/L



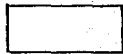
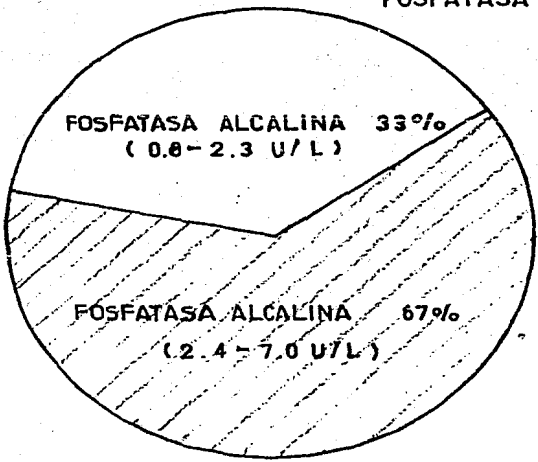
FOSFORO (3.1 - 7.4 mg%)



FOSFORO (2.1 - 5.1 mg%)

PORCENTAJE DE FOSFATASA ALCALINA Vs. CALCIO EN SUERO.

VALORES NORMALES : CALCIO 9-10 mg%
FOSFATASA ALCALINA 0.8-2.3 U/L



CALCIO (8.8 - 10.8 mg%)



CALCIO (7.9 - 11.9 mg%)

DISCUSION

Algunos pacientes de este estudio, se caracterizaron por ser de zonas rurales y por tener como antecedentes: la desnutrición, alcoholismo, diabetes y problemas de insuficiencia renal manifestando síntomas como: retención de orina, incontinencia urinaria, micción difícil y/o micción dolorosa, hematuria, en otros casos piuria, albuminuria, cólico renal o nefrítico, cólico uretral. Posiblemente estos síntomas están relacionados indirectamente con cálculos renales.

Tomando en cuenta la alta frecuencia de cálculos de oxalato de calcio que presentó la población estudiada, sin conocer los mecanismos de precipitación, se puede asumir que es una sobresaturación del producto de solubilidad del oxalato de calcio. Evidentemente esto se debe a los precursores de oxalato que provienen más de la vía metabólica que de la alimentación. Sin embargo, normalmente la orina no está sobresaturada de oxalato, pero cuando éste está en exceso es el factor más importante como causa de cristaluria.

Se reporta que los pacientes que forman cálculos mixtos de oxalato, fosfato de calcio y/o magnesio se manifiesta en ellos un aumento en el pH de la orina (pH de 6-8) (42). Como

podemos apreciar en nuestro resultado cuadro I, hay un 27.3% de pacientes con un rango de pH 7-8. Este aumento se debe a una alteración de los mecanismos de acidificación renal, en forma concomitante a microorganismos.

Como se mencionó en el párrafo anterior, que los microorganismos pueden ser causa de alteración renal, puede señalarse que, las bacterias que producen infección en vías urinarias, están incluidas en el grupo genérico de gérmenes ureolíticos. Nuestros resultados denotan, que el género *Proteus* y *Klebsiella*, son microorganismos que tienen ureasa, lo que los hace capaces de desdoblar la urea en anhídrido carbónico y amoníaco, y la formación de gran cantidad de iones, amonio favorecen la precipitación de sales alcalinas en el seno de la orina, sin embargo debe existir algún otro factor desconocido, para que los cristales se aglomeren y formen el cálculo, por lo que podemos considerar que, las alteraciones metabólicas presentes, son las responsables, de que la infección contribuya a la litiasis en algunos casos y en otros no.

La presencia de *Escherichia coli*, en los urocultivos fue del 15.4%, de esta cifra el 46.6% fueron mujeres, lo que nos hace suponer, que su presencia puede deberse a contaminación fecal, secundaria a malos hábitos de higiene; en el hombre es difícil tomar en cuenta el factor de origen y todavía más suponerlo.

Los resultados en la población estudiada demuestran un incremento en la relación fosfatasa alcalina con calcio y fósforo normal, ya que se encontró, una relación elevada con valores normales de los dos elementos, esta elevación aparentemente es debida a un aumento de la actividad renal, por un trastorno en el proceso de auto regulación, no conocido. Ya que al aumentar el calcio serico se incrementa la secreción de fosfatasa proveniente de la glándula tiroides^{14, 52, 54, 58} (reguladora de los mecanismos del calcio), y se manifiesta la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal, esto hace que el valor de calcio serico sea normal en los pacientes. El ion fosfato es también un mediador de la entrada y salida de calcio. Esta regulación es principalmente a nivel ósea. Al existir valores bajos de calcio la hormona paratiroides secreta la fosfatasa ácida, permitiendo que salga calcio de hueso y llenando los huecos con fosfato, e impidiendo la resorción a nivel túbulo renal. Este mecanismo de retroalimentación explica en parte la normalidad de calcio y fósforo.

Los resultados que se obtienen son 7% de cálculos de ácido úrico; esta incidencia es baja, debido a que la dieta de los pacientes estudiados, no es rica en purinas, que sería una de las fuentes de formación de litiasis úrica. Se debe mencionar que la población estudiada no manifestó problemas gotosos.

CONCLUSIONES

1. La determinación cualitativa y cuantitativa de los cálculos renales en su composición química, nos da una correlación con los problemas bioquímicos que afectan al paciente.
2. Los cálculos predominantes son de oxalato de calcio.
3. Las alteraciones metabólicas como son: incremento de oxalato de calcio, así como la acidificación pueden ser responsables de que la infección contribuya a la litiasis en algunos casos y en otros no.
4. La baja frecuencia de cálculos de ácido úrico es debido a la alimentación, la cual es pobre en proteínas.
5. La presencia de microorganismos ureolíticos pueden favorecer la precipitación de sales alcalinas.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abrahan, B. J., y (cols.): "Litiasis Urinaria en Michoacán". Rev. Mex. Urol. Vol. 8, Pág. 273, 1978.
- 2.- Anderson, O. A.: "Patterns of incidence of the urinary tract with special reference to endemic bladder stones". - Urol. Vol. 34, pág. 385, 1967.
- 3.- Aparicio, A.: "Litiasis infantil en el estado de Hidalgo" Rev. Mex. Urol. Vol. 21, pág. 491, 1963.
- 4.- Asscher, W.A.: "Las infecciones de las vías urinarias". - Ed. El Manual Moderno, 1983.
- 5.- Baker, R., (y cols.): "Bilateral and recurrent renal calculi; evidence indicating renal collagen abnormality and results of salicylate therapy". J.A.M.A. Vol. 160, pág. - 1106, 1956.
- 6.- Bataille, P.; (y cols): "Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium - -

- stones". J. Urol. Vol. 130, pág. 218, 1983.
- 7.- Bennett, A. H.; (y cols.): "Urinary tract calculi in - - - Children, J. Urol. Vol. 109, pág. 319, 1973.
- 8.- Berg, W.; (y cols.): "A contribution to the formation - - mechanism of calcium oxalate urinary calculi. On the -- role of magnesium in the formation of oxalate calculi". Urology, Vol. 4, pág. 161, 1976.
- 9.- Borle, A. B.: "Kinetics analyses of calcium movements in culture IV. Effects of phosphate and paratyroid hormone - in kindey cell". Endocrinology Vol. 86, pág. 1389, 1970.
- 10.- Bordon, R.; (y cols); Method of phosphate. Ann. Biol.Clin. Vol. 21, pág. 3, 1963.
- 11.- Breslau, N.A.; (y cols.): "The role of dietary sodium on- renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism". J. Clin. Endocr. Metab., Vol. - 55, pág. 369, 1982.
- 12.- Brumblay, U. Ray.: Análisis Cuantitativo. Ed. Continental. 12a. edición 1981.
- 13.- Chaussin, C.; Trabajos Prácticos de Química Analítica Ed. Academia, 4a. edición.
- 14.- Dillon, S.R.; (y cols.): Endocrinología. Ed. El Manual Mo- derno 1a. reimpresión, 1980.

- 15.- Eisember, E.: "Effects of serum calcium level and parathyroid extracts on phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients". J. Clím. Invest. Vol. 44, pág. 947, 196.
- 16.- Flaschka, F.: Química Analítica Cuantitativa. Vol. I, II, Ed. Continental, 6a. edición.
- 17.- Freeman, A. J.: Laboratory medicine clinical microscopy. Ed. Lea & Febiger, 1974.
- 18.- Gainesville, F.L.; (y cols.) al.: "Dissolution Kinetics of calcium oxalate calculi". J. Urol. Vol. 131, pág. 254 1984.
- 19.- García, I. C.; (y cols). "Litiasis Urinaria en pediatría" Bol. Med. Hosp. Inf. Vol. 30, pág. 681, 1973.
- 20.- Gaussin, G.; (y cols.) "Les explorations renales isotopiques dans la lithianse coralliforme de l'adulte". J. -- Urol. Vol. 86, pág. 245, 1980.
- 21.- Gershoff, S.M.; (y cols.) "Urinary stones in Thailand".- J. Urol. Vol. 90, pág. 285, 1963.
- 22.- Gómez Orta, F.; (y cols.) "Aspectos médicos de la litiasis de vías urinarias". An. Act. Med. I.M.S.S. Urol. Vol. 2, pág. 31, 1970.
- 23.- Griffith, D.P.; (y cols.): "Acetohydroxamic acid: clinical

- studies of a urease inhibitor in patients with staghorn-renal calculi". J. Urol. vol. 119, pág. 1978.
- 24.- Griffith, D.P.; (y cols.): "Adjunctive chemotherapy of infection-induced staghorn calculi". J. Urol. Vol. 131, pág. 711, 1979.
- 25.- Griffith, D.P.; (y cols.): "Patogénesis de cálculos urinarios debidos a infección". Rev. Mex. Urol. Vol. 36, -- pág. 97, 1976.
- 26.- Griffith, D.P., (y cols.): "Prevention of infected urinary stones by urease inhibition". Invest. Urol. Vol. 11, - pág. 228, 1973.
- 27.- Harper, A.H.: Manual de Química Fisiológica. Ed. El Manual Moderno. 5a. edición.
- 28.- Hautmann, (y cols.): "Calcium oxalate stones disease: -- congenital defect of metabolism". J. Urol. Vol. 116 pág. 687, 1976.
- 29.- Hector, H. H.; (y cols.): "Ureteral calculi: review of 17 years; of experience at community hospital". J. Urol. Vol. 113, pág. 762, 1975.
- 30.- Hedkinson, A.: "A combined qualitative and quantitative procedure for the chemical analysis of urinary calculi". J. Clin. Path. Vol. 24, pág. 147, 1971.

- 31.- Hodkinson, A.: "Evidence of increased oxalate absorption in patients with calcium-containing renal stones". Ann. Intern. Med. Vol. 54, pág. 291, 1978.
- 32.- Hosking, D.H.; (y cols.): "The stone clinic effect in -- patients with idiopathic calcium urolithiasis". J. Urol. Vol. 130, pág. 1115, 1983.
- 33.- Ljunghall, S.: "Family history of renal stones in a -- population study of stone-formers and healthy subjects". Brit. J. Urol. Vol. 51, pág. 249, 1979.
- 34.- Montaña, D.M.; (y cols.): "Alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes con litiasis renal". Med. Clin. Barc. Esp. Vol. 84, pág. 512, 1985.
- 35.- Moreno, V.; (y cols.): "La sobrecarga oral de calcio como prueba diagnóstica en la litiasis renal hipercalcémica". Rev. Esp. de Clin. Vol. 176 (2), pág. 57, 1985.
- 36.- Muldowney, F.P.; (y cols.): "Importance of dietary sodium in the hypercalcemia syndrome". Kidney Int. Vol. 22, - pág. 292, 1982.
- 37.- Orante, S.A.; (y cols.): "Litiasis Urinaria en México".- Rev. Mex. Urol. Vol. 22, pág. 29, 1963.
- 38.- Orosco, F.: Análisis de Química Cuantitativa. Ed. Porrúa 3a. edición 1975.

- 39.- Ortiz Quezada, F.: "Litiasis renal e hiperparatiroidismo estudio de 14 casos". Rev. Med. I.M.S.S. Vol. 6, pág. -- 125, 1967.
- 40.- Pak, Y.C.; Paul, P.: Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin. J. Clin. -- Inv. Vol. 48, pág. 1914, 1969.
- 41.- Pak, Y. C. (y cols.): "Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible". Amer. J. Med. Vol. 71, pág. - 615, 1981.
- 42.- Pinto, B. Litiasis Renal. Ed. Salvat, 1976.
- 43.- Pitts. F. R.: Fisiología del Riñon y Líquidos Corporales Ed. Interamericana, 3a. edición. 1976.
- 44.- Quevedo y Mendizabal, A. Tratamiento médico de la litiasis urinaria. Rev. Mex. Urol. Vol. 29, pág. 267, 1969.
- 45.- Rasmussen, H.: "Ionic, and Hormonal control of calcium - homeostasis". Amer. J. Med. Vol. 50, pág. 567, 1971.
- 46.- Ribaya, J. D. and Gershoff, S.N.: "Factors affecting - - endogenous oxalate synthesis and its excretion in feces - and urine in rats". J. Nutr. Vol. 112, pág. 2161, 1982.
- 47.- Roed-Petersen, M. (y cols.): "The surgical treatment of - mixed phosphatic renal lithiasis". J. Urol. Nephrol. -- Vol. 18 (3), pág. 211, 1984.

- 48.- Robertson, W.G.; (y cols.): "Should recurrent calcium -- oxalate stone formers become vegetarians". Brit. J. Urol Vol. 5a, pág. 427, 1979.
- 49.- Rubio Pérez, P.: "La determinación de los aminoácidos -- urinarios mediante la cromatografía en papel, su impor-- tancia clínica". Rev. Clin. Esp. Vol. 117, pág. 227, 1970
- 50.- Schwendtner , H.; (y cols.): "Determination of urinary - oxalate by isotachophoresis practical improvement and -- critical evaluation". J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol. 20, pág. 833, 1982.
- 51.- Smith-German: Enfermería medicoquirúrgica. Ed. Interame-- ricana, 4a. edición, 1979.
- 52.- Tepperman, J.: Metabolic and Endocrine Physiology, Ed. - Interamericana. 3a. edición 1975.
- 53.- Tiselius, H. E. (y cols.): "¹⁴C) Oxalate absorption by normal persons, calcium oxalate stone formers, and - - patients with surgically disturbed intestinal function". Clin. Chem. Vol. 27, pág. 1682, 1981.
- 54.- Todd-Sanford. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio Ed. Salvat, 6a. edición, 1978.
- 55.- Thomas, J.; (y cols.): "Calcium oxalate monohydrate. - (Whewellite) renal lithiasis". Ann. Urol. Vol. 19 (2), - pág. 125, 1985.

- 56.- Torres Ramírez, C.; (y cols.): "Influencias estacionales de la edad, sexo y composición del agua bebida sobre los cólicos nefríticos". Arch. Esp. Urol. Vol. 34, pág.-273, 1981.
- 57.- Ulmann, A.; (y cols.): "Effects of weight and glucose -- ingestion on urinary calcium and phosphate excretion: -- implications for calcium urolithiasis". J. Clin. Endocr. Matab. Vol. 54, pág. 1063, 1982.
- 58.- Varlay, H.: Métodos de Análisis Clínicos y su Interpretación Bioquímica. Ed. Tecnos. 2a. edición. 1956.
- 59.- Willshaw, B.; (y cols.): "Cistinuria y litiasis renal". Rev. Chil. Pediatr. Vol. 55 (4), pág. 273, 1984.