

Asociaciones entre nefrolitiasis, citrato y otros metabolitos presentes en orina y suero de pacientes

Associations between nephrolithiasis, citrate and other metabolites in urine and serum of patients

Ramírez Dionice¹, Ramos Carlos¹, Requena Josmar¹, Pinto María¹, Romero Neydu¹, Bastidas Gilberto³.

Resumen

Objetivo: determinar las asociaciones entre nefrolitiasis citrato y otros metabolitos presentes en orina y suero de pacientes con el objeto de adecuar el diagnóstico en los protocolos de atención de la nefrolitiasis. **Materiales y métodos:** investigación descriptiva, transversal y de campo que incluyó sujetos con nefrolitiasis sin tratamiento con tiazidas, la muestra quedó conformada por 100 pacientes a quienes se realizó evaluación metabólica en orina de 24 horas y en muestras de suero sanguíneo. A los datos se les aplicó estadísticos descriptivos y de dispersión y se compararon las frecuencias de las variables con Chi-cuadrado. **Resultados:** 93% de los pacientes con litiasis tenían hipocitraturia. La hipernatresiuria se presentó en 71,0%, la hipercloremia en 59,1%, las asociaciones más frecuentes fueron la hipercloremia mas hipernatremia (50,5%) y la hiperuricosuria + hipernatruuria (30,1%). **Conclusiones:** existe alta prevalencia de hipocitraturia en individuos con nefrolitiasis; la patología se puede presentar sola o asociada con hasta tres anomalías bioquímicas de orina y suero; la hipercloremia mas la hipermagnesemia es el único dúo de factores sanguíneos que caracteriza al paciente con nefrolitiasis e hipocitraturia; y es frecuente la combinación de alteraciones de parámetros urinarios y de suero en hipocitraturia con nefrolitiasis.

Palabras claves: citrato, nefrolitiasis, metabolismo mineral, orina 24 horas, suero.

Abstract

Objective: to determine the associations between nephrolithiasis, citrate and others metabolites present in urine and serum of patients with the objective of adapting the diagnosis in care protocols nephrolithiasis. **Materials and Methods:** descriptive, transversal investigation that included subjects with nephrolithiasis without thiazide therapy, the sample was composed of 100 patients who metabolic evaluation was performed in 24-hour urine and blood serum samples. The dates were applied descriptive statistics and frequency dispersion and it's compared the frequency of variables with Chi-square. **Results:** 93% of patients with lithiasis had hypocitraturia. The hypernatresiuria occurred in 71.0%, 59.1% had hyperchloremia, the most frequent associations were the hypernatremia hyperchloremia (50.5%) and hyperuricosuria + hypernatruuria (30.1%). **Conclusions:** exist a high prevalence of hypocitraturia in patients with nephrolithiasis; the condition can occur alone or associated with urine biochemical abnormalities blood serum; hyperchloremia more hypermagnesemia is the only duo blood factors that characterize the patient with nephrolithiasis and hypocitraturia; and often a combination of alteration urine parameter and blood serum in patients with nephrolithiasis.

Keywords: citrate, nephrolithiasis, mineral metabolism, 24 hours urine, serum.

Las patologías renales constituyen uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, por su prevalencia, su alta tasa de morbimortalidad, su tendencia a recidivar y por el elevado costo socioeconómico que genera al individuo y al Estado, fundamentalmente en tratamiento y horas de trabajo perdidas, y particularmente por la diversidad de factores que intervienen en el desarrollo de las mismas, como la predisposición genética, la poca ingestión de líquido, los trastornos hidroelectrolíticos, la dieta, el sedentarismo, el sistema inmune, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica y la hipercalcemia^{1,2}.

Entre las patologías renales destaca la nefrolitiasis por tener prevalencia de hasta 20% de acuerdo a la población analizada, las condiciones geográficas y el nivel socioeconómico del

grupo; y por el constante incremento que ha experimentado, por ejemplo en Europa y América del Norte donde la morbilidad por nefrolitiasis pasa de 3,5% a 17%³. Además la nefrolitiasis tiene elevadas tasas de recurrencia de 13% durante el primer año, de 35% a los 5 años y hasta del 50% a los 10 años.^{4,5}

En Latinoamérica la prevalencia oscila entre 1 y 5% y en Venezuela en cada centro hospitalario se realizan entre 45 000 y 150 000 nuevas consultas de nefrología al año, donde 13 de cada 1 000 ingresos hospitalarios son por nefrolitiasis, lo que la convierte en la cuarta causa de morbimortalidad renal del país, los estados más afectados son Zulia, Lara, Carabobo, Anzoátegui, Miranda y Falcón con 160 132 casos (tasa de 615,7 por 100 000 habitantes)^{5,6}.

Un aspecto, por demás agravante, que define la nefrolitiasis es su carácter sintomático tardío, que deriva en complicaciones tan severas como las insuficiencias renales solo paliadas con diálisis o trasplante. Igualmente como factor de riesgo importante de padecer esta patología se admiten elementos orgánicos como el citrato (pues se refiere disminuido en acidosis por reabsorción tubular renal y en la nefrolitiasis) una molécula tricarbónica almacenada generalmente en la masa ósea, que participa en la incorporación de energía

¹Departamento de Salud Pública, Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

²Departamento Clínico Integral del Sur, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Sociedad Venezolana de Nefrología.

³Departamento de Salud Pública y Centro de Investigaciones Médicas y biotecnológicas (CIMBUC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

⁴Médicos Cirujanos; ⁵Especialista en Nefrología; ⁶Doctor en Parasitología.

*Correspondencia a: Gilberto Bastidas

Correo electrónico: bastidasprotozoo@hotmail.com

Recibido el 08 de julio de 2015. Aceptado el 29 de julio de 2015

en las principales rutas metabólicas celulares y a nivel renal en la inhibición del crecimiento de los cristales de fosfato cálcico y en la reducción de la concentración de calcio iónico (al suprimir la nucleación espontánea del oxalato cálcico y retardar la aglomeración de los cristales preformados de éste)⁷.

Los estudios reflejan cinco hechos fundamentales: el primero la asociación causal y consecutiva entre acidosis tubular renal proximal o tipo 2 (causada por un defecto de reabsorción tubular de bicarbonato, de excreción urinaria del ion hidrógeno o, ambos), hipocitraturia (cifras de citrato urinario menor de 320 mg por día en hombres y mujeres e inferior a 500 mg al día en mujeres durante la menopausia) y nefrolitiasis; el segundo que las alteraciones del metabolismo mineral son comunes en los pacientes que cursan con nefrolitiasis (hasta en 80%); tercero que factores dietéticos pueden modificar la excreción de citratos y regular indirectamente los niveles de citraturia; cuarto que corresponde a la hipocitraturia ser el trastorno metabólico más frecuente y asociado a mayores tasas de recurrencia de nefrolitiasis; y el quinto que de Venezuela la información sobre citrato y otros metabolitos urinarios y sanguíneos en pacientes con nefrolitiasis es escasa⁸⁻¹¹.

Por lo que es valioso indagar los niveles de compuestos cristalogénicos (calcio y oxalato, por ejemplo) y de solutos inhibitorios (citrato y magnesio entre otros) en orina, y también de metabolitos en suero, para una muestra de la población venezolana, especialmente aquellas con alta frecuencia de nefrolitiasis (considerado factor de riesgo para el inicio del daño renal), por ejemplo la del estado Carabobo, que incluya las asociaciones, principalmente entre esta patología y el citrato, pero también entre esta y otros elementos como ácido úrico, calcio, cloro, creatinina, fosfatasa alcalina, fósforo, magnesio, oxalato, sodio y potasio, porque el citrato por sí solo no es elemento predictivo suficiente de nefrolitiasis¹⁰, esto con el objeto de determinar las asociaciones entre nefrolitiasis, citrato y otros metabolitos presentes en orina y suero de pacientes con el propósito de adecuar el diagnóstico en los protocolos de atención de la nefrolitiasis.

Material y métodos

La investigación fue de tipo descriptivo, transversal y de campo. Se incluyeron en este estudio a todos aquellos sujetos de ambos sexos con nefrolitiasis (76 mujeres y 24 hombres), con régimen nutricional habitual y considerados pacientes ambulatorios, que acudieron a la consulta de nefrología del Hospital Universitario "Dr. Enrique Tejera" durante dos años, importante centro de salud de referencia de Carabobo, Estado con alta prevalencia de nefrolitiasis en Venezuela. Se excluyeron de la investigación los sujetos con tratamiento prolongado con tiazidas como diurético en el tratamiento de la hipertensión, debido a que estos producen acidosis intracelular renal secundaria a hipopotasemia¹². Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante previa explicación de los objetivos de la investigación. Todos los sujetos del estudio fueron pesados y tallados para el cálculo de la superficie corporal.

El pH de la orina se determinó utilizando tiras reactivas

(Combur Test®), igualmente se precisó la densidad de la misma, para medir ambos parámetros se empleó orina fresca. La muestra de orina de 24 horas se recogió desde la 5 am hasta el siguiente día a la misma hora, pero luego de la evacuación de la primera micción del período de recolección. Las muestras de orina de 24 h, previo a la verificación de ausencia de sedimentos y/o contaminación bacteriana se almacenaron en un recipiente de plástico y refrigeraron hasta su procesamiento (utilizando ácido clorhídrico y timol como conservantes según el caso).

Se cuantificó el volumen de orina de 24 horas, a través, de cilindro calibrado, la densidad, la depuración de creatinina (que debía ser igual o superior a 80mL/Min/1,73m²sc) y la proteinuria (con reactivo de Robert). El citrato urinario se determinó, a través, de una prueba espectrofotométrica a partir de reacción de óxido-reducción (con base en la oxidación de NADH en NAD) y medición de absorbancia a 340 nm. Se consideró como hipocitraturia la excreción diaria de citrato inferior a 320 mg para ambos sexos, En la determinación del oxalato, ácido úrico, magnesio y fósforo se emplearon métodos colorimétricos. El calcio urinario fue estimado, a través, de método complexométrico y los electrolitos urinarios medidos con el equipo Easy Lyte PLUS® Na/K/Cl^o.

En muestras sanguíneas también fue evaluado el perfil metabólico para ello y a través, de diferentes reactivos y procedimientos se midieron los niveles de creatinina, calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina e igualmente fueron determinados los electrolitos séricos sodio, potasio y cloro. Todos los procedimientos analíticos siguieron las normas de control de calidad interno.

Análisis estadístico

La información obtenida se registró en una ficha creada para tal fin, los datos fueron vaciados en base creada con el programa Excel® y analizados mediante paquete estadístico de las ciencias sociales (SPSS) versión 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU). Los resultados se muestran en valores absolutos y relativos, además se calcularon estadísticos de tendencia central y dispersión, e igualmente se compararon las frecuencias de las variables de interés (Chi-cuadrado [χ^2]), para ello se aceptó un valor de $p < 0,05$ y el nivel de significancia se fijó (α) en 0,05.

Resultados

En total fueron 100 pacientes evaluados con nefrolitiasis, 76 mujeres y 24 hombres. En promedio y sin distinción de género las características fisicoquímicas de las muestras de orina se ubican dentro de límites considerados como normales (Tabla 1).

La hipocitraturia estuvo presente en 93% (93/100) de los pacientes con nefrolitiasis. De las 76 mujeres evaluadas 70/76 (92,1%) resultaron con hipocitraturia y de los hombres 23/24 (95,8%) tenían esta alteración metabólica urinaria (Tabla 2).

Fueron 5 los metabolitos más frecuentemente alterados, en déficit o exceso, en orina de pacientes con hipocitraturia, que en orden descendente fueron: hipernatruiria (66/93 [71,0%]) (con diferencia significativa entre este y cada uno

Tabla 1. Determinación de factores fisicoquímicos de las muestras de orina examinada de pacientes con nefrolitiasis

Factores	Mujeres		Hombres	
	f	%	f	%
Volumen (L)	1,6±0,7		1,8±0,8	
Densidad (g/L)	1.012±8		1.018±9	
pH	6,1±0,5		6,2±0,5	
Depuración de creatinina (mL/min/1,73m ² sc)	80±10		90±12	
Proteína (mg/24h)	12±12		18±10	

de los elementos alterados), hiperuricosuria (41/93 [44,1%]), hipomagnesuria (29/93 [31,2%]), hipermagnesuria (28/93 [30,1%]) e hipofosfatemia (16/93 [17,2%]). Correspondió a la hipercloremia ser el electrolito sanguíneo mayormente alterado, pues estuvo presente en 55/93 (59,1%) de los sujetos estudiados, seguido por hipomagnesemia en 14/93 individuos (15,1%), con diferencia significativa entre hipercloremia y el resto de metabolitos evaluados ($p < 0,000000$) (Tabla 3).

Cuando se analizan los niveles de elementos de la orina de 24 horas y sanguínea de los pacientes con hipocitraturia, se evidencia que la combinación hipercloremia+hipernatruiria ocupan el primer lugar, porque se presenta en 50,5% de los casos (47/93), con diferencia significativa entre esta y su más cercano conjunto de alteraciones, la hiperuricosuria+hipernatruiria (28/93 [30,1%]) ($p < 0,0001$), llama la atención que pueden presentarse alteraciones hasta de tres constituyentes de orina y/o suero de pacientes con nefrolitiasis e hipocitraturia, en este sentido, 22,6% (21/93) de los casos presentaron hipercloremia+hipernatruiria+hiperuricosuria (Tabla 4).

Discusión

La preeminencia durante el período de estudio de mujeres con nefrolitiasis en la muestra puede explicarse porque a diferencia de los hombres, estas ante cualquier alteración de su salud, en su papel socialmente asignado de cuidadora de la salud (la propia y la de su grupo familiar), acuden con mayor frecuencia al médico para que le realicen evaluaciones

Tabla 3. Hipocitraturia y elementos constituyentes analizados en muestras de orina y suero de pacientes con nefrolitiasis.

Orina	Mujeres		Hombres		Total	
	f	%	f	%	f	%
Hipernatruiria (>110mEq/24h) ^a	49	70,0	17	73,9	66	71,0
Hiperuricosuria (>750mg/24h)	29	41,4	12	52,2	41	44,1
Hipomagnesuria (H: <60mg/24 h, M: <50mg/24h)	21	30,0	8	34,8	29	31,2
Hipermagnesuria (H: >80 mg/24 h M: >70mg/24h)	18	25,7	10	43,5	28	30,1
Hipofosfatemia (<340 mg/24h)	13	18,6	3	13,0	16	17,2
Hiperpotasiuria (>78 mEq/24h)	6	8,6	2	8,7	8	8,6
Hipercalcemia (H: >250 mg/24h M: > 300 mg/24h)	3	4,3	5	21,7	8	8,6
Hiperfosfatemia (>1000 mg/24h)	3	4,3	2	8,7	5	5,4
Hipopotasiuria (<12 mEq/24h)	2	2,9	0	0,0	2	2,2
Hiponatruiria (<20 mEq/24h)	1	1,4	0	0,0	1	1,1

Suero	Mujeres		Hombres		Total	
	f	%	f	%	f	%
Hipercloremia (>106 mEq/L) ^b	44	62,9	11	47,8	55	59,1
Hipomagnesemia (<1,8 mg/dL)	10	14,3	4	4,3	14	15,1
Hiperfosfatemia (> 445 U/L)	3	4,3	1	1,1	4	4,3
Hipokalemia (<3,5 mEq/L)	1	1,4	0	0,0	1	1,1

^a $p < 0,0001$ con diferencia significativa entre hipernatruiria e hiperuricosuria.

Tabla 2. Pacientes con litiasis renal e hipocitraturia

Variable	Mujeres		Hombres		Total	
	f	%	f	%	f	%
Normal	6	6,6	1	1,0	7	7,0
Hipocitraturia	70	70,6	23	23,0	93	93,0
Total	76	76,0	24	24,0	100	100,0

clínicas, y no necesariamente ser el resultado de las diferencias anatómo-fisiológicas que distinguen a cada género, son constantes los informes que no muestran diferencias significativas entre las alteraciones del perfil metabólico de hombres y mujeres con nefrolitiasis. No obstante, la muestra así conformada en este estudio, limita la comparación real del fenómeno entre géneros, pero en ningún caso demerita el aporte, porque es el reflejo del comportamiento socio-sanitario de la población abordada¹³⁻¹⁵.

Ahora bien, el mayor desorden metabólico encontrado en la población venezolana estudiada fue la hipocitraturia, con una prevalencia de 93% misma que supera, guardando las diferencias entre las características poblacionales y el diseño y tipo de investigación empleado en cada caso, las elevadas cifras reportadas para países suramericanos, entre ellos Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay y Uruguay (que oscila entre 17 y 62%) supera a la de pacientes españoles con trasplantes renales (en 77% de los mismos se evidencia hipocitraturia), sin duda, la mayor prevalencia de hipocitraturia en la muestra venezolana con litiasis urinaria, puede relacionarse, como ocurre con otras poblaciones del mundo, con factores genéticos y medio ambientales, pues se cree permiten las grandes variaciones observadas en cuanto a la aparición de este trastorno metabólico entre países e incluso entre grupos poblacionales de un mismo país^{16,17}.

Por tanto, la alta prevalencia de hipocitraturia hallada en el estado Carabobo (93%), pudiera estar influida, por el ya bajo nivel de citrato observado en personas sanas del estado Anzoátegui, región caracterizada como el estado Carabobo, por tener altas temperatura durante todo el año (por la

Tabla 4. Hipocitraturia y asociaciones de constituyentes de orina y suero de pacientes con nefrolitiasis.

Asociación más frecuente	Hipocitraturia				Total	
	Mujeres		Hombres		f	%
	f	%	f	%		
Hipercloremia+hipernatruiria ^a	38	54,3	9	39,1	47	50,5
Hiperuricosuria+hipernatruiria	20	28,6	8	34,8	28	30,1
Hipercloremia+hiperuricosuria	20	28,6	6	26,1	26	28,0
Hipercloremia+hipomagnesuria	16	22,9	6	26,1	22	23,7
Hipercloremia+hipernatruiria+hiperuricosuria	16	22,9	5	21,7	21	22,6
Hipernatruiria+hipermagnesuria	11	15,7	7	30,4	18	19,4
Hipernatruiria+hipomagnesuria	12	17,1	4	17,4	16	17,2
Hiperuricosuria+hipomagnesuria	7	10,0	4	17,4	11	11,8
Hiperuricosuria+hipermagnesuria	6	8,6	4	17,4	10	10,8
Hipercloremia+hipermagnesemia	5	7,1	2	8,7	7	7,5

^a $p < 0,0001$ con diferencia significativa entre hipercloremia+hipernatruiria e hiperuricosuria+hipernatruiria.

disminución del volumen urinario y mayor saturación de sales en orina) y mayor exposición a la luz solar (que se caracteriza por elevadas concentraciones sanguíneas de vitamina D y por tanto, incremento de la absorción intestinal del calcio), condición medio ambiental considera factor de riesgo en el padecimiento de nefrolitiasis¹⁸⁻²⁰.

Es importante para la comprensión de los datos venezolanos aquí reportados reconocer el carácter multifactorial del origen de la hipocitraturia, al respecto, en la génesis de la baja concentración de citrato urinario están involucrados eventos como la acidosis tubular distal completa o incompleta; los síndromes diarreicos crónicos; la depleción crónica de potasio; la acidosis metabólica que pueden generar algunas dieta como las ricas en proteína de origen animal, por la carga acida que representan o dietas pobres en alimentos fuente de alcalis; y el hiperaldosteronismo primario por la hipokalemia crónica y expansión de volumen sodio dependiente, variables todas que deben ser el objeto de futuras investigaciones sobre hipocitraturia en el paciente venezolano con nefrolitiasis, por no haber sido incluidas en el presente reporte. Sin embargo, se presume que la dieta, fundamentalmente la baja ingesta de fluidos, calcio, potasio y fibras, y la alta ingesta de sodio, azúcar y proteína (la preferida por muchos venezolanos) es la causa de la elevada proporción de sujetos estudiados con este trastorno metabólico²¹⁻²⁷.

Como ocurre con este y otros estudios la hipocitraturia en la nefrolitiasis se puede presentar, tanto como alteración única o en asociación con otras anormalidades bioquímicas, entre las que se señalan a la hipercalcemia, la hiperuricosuria, la hiperoxaluria, la hiperkalemia, la hipernaturia y la hipomagnesuria, todas alteraciones consideradas a jugar un papel clave en la formación de cálculos renales y en algunos casos autores de insuficiencia renal. Ahora bien el disturbio metabólico que acompaña a la nefrolitiasis suele variar entre poblaciones, en algunas con la nefrolitiasis es

común la hipercalcemia (47,4%) y la hiperoxaluria (18,4%), mientras que para esta población venezolana es frecuente la hipernatremia, la hiperuricosuria y la hipomagnesuria (otro de los factores llamado a inhibir la cristalización en el proceso de la nefrolitiasis), de allí la necesidad de incluir la determinación de grupos de metabolitos en orina y suero en la predicción de génesis de nefrolitiasis, en pacientes con litiasis recidivante o de primera aparición debido a su carácter multifactorial^{2, 20, 28-33}.

También, llama la atención que pacientes con nefrolitiasis estudiados la hipercalcemia no resultó ser la más frecuente alteración metabólica como se reporta habitualmente (considerada como causa de nefrolitiasis recurrente en poblaciones sanas), por tanto, este aspecto del metabolismo renal de los pacientes venezolanos deben ser objeto de investigaciones más acuciosas, con mayor tamaño muestral e inclusión de múltiples variables, particularmente porque los desordenes metabólicos son muchas veces de naturaleza intermitente y porque su detección permitirá identificar nefrolitiasis severas, incluso más graves que las de origen infeccioso²⁸⁻³³.

Conclusiones

Finalmente se concluye que existe alta prevalencia de hipocitraturia en individuos con nefrolitiasis en Venezuela, que esta patología se puede presentar sola o asociada con hasta tres anormalidades bioquímicas de orina y/o suero y que en consecuencia se recomienda la inclusión de la determinación de estos elementos orgánicos en los protocolos de diagnóstico de nefrolitiasis, con el fin de implementar oportunamente medidas profilácticas o terapéuticas individualizadas.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Del Valle E, Spivacow F, Zanchetta J. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. *Medicina (B Aires)* 1999; 59:417-422.
2. Milošević D, Batinić D, Turudić D, et al. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr* 2014; 173(3):353-359.
3. Walker V, Stansbridge E, Griffin D. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(Pt 2):127-139.
4. Uribarri J, Oh M, Carrol H. The first kidney stone. *Ann Int Med* 1989; 111:1006-1009.
5. Gutiérrez R. Venezuela tiene más de 45 mil nuevas consultas al año en pacientes renales. *Diario de los Andes*. 20 julio 2010; Mérida/Especial:12.
6. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. "Norma oficial Venezolana del Programa de Lucha contra las Enfermedades Renales". Venezuela. 1998.
7. García V, Yánes M. Hipocitraturia e Hipomagnesuria. *Nefr Dig* 2011; 30(3):337-341.
8. Jacob D, Grohe B, Geßner M, et al. Kidney stones in primary hyperoxaluria: new lessons learnt. *PLoS One* 2013; 8(8):e70617.
9. Pinheiro V, Baxmann A, Tiselius H, et al. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology*. 2013; 82(1):33-37.
10. Netelenbos J, Zwijnenburg P, Ter Wee P. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol* 2005; 63:188-192.
11. DeFoor W, Jackson E, Minevich E, et al. The risk of recurrent urolithiasis in children is dependent on urinary calcium and citrate. *Urology* 2010; 76:242-245.
12. Sawyer M, Dietrich M, Pickens R, et al. Adequate or not? A comparison of 24-hour urine studies for renal stone prevention by creatinine to weight ratio. *J Endourol* 2013; 27(3):366-369.
13. Marengo S, Romani A. Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite That Just Won't Go Away. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (7):368-377.
14. Spivacow F y col. Litiasis Renal: Manejo del paciente. *Rev Nefrol Dial Transpl* 2004; 24(1):205-206.
15. Castro R, Bronfman M. Teoría feminista y sociología médica: bases para una discusión. En Figueroa J. G, coord. La condición de la mujer en el espacio de la salud. México, DF: El Colegio de México, Centro de Estudios Demográficos y de Desarrollo Urbano, 1998:205-238.
16. Consensus conference: prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 1989; 260:978-981.
17. Pak C. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Elec-trolyte Metab*. 1994; 20:371-377.
18. Pak CYC, Saklhaee K, Crowther C, et al. Evidence justifying a high intake and treatment of nephrolithiasis. *Ann Int Med* 1980; 93:36-39.
19. Coll E, Bonóli S, Jorquera A. Valores de referencia de citrato y oxalato urinarios para habitantes del área metropolitana del estado Anzoátegui, Venezuela. *Interciencia* 2001; 26(3):122-125.
20. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13 (Suppl 3):S45-S60.
21. Carava F, Cid M, Cubero J, et al. Estudio de las alteraciones de la excreción urinaria que predisponen al desarrollo de litiasis renal en pacientes trasplantados. *Nefrología* 1997; 17(4):310-316.
22. Sakhaee K, Williams R, Oh M, et al. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1993; 8:789-794.
23. Hess B, Michel R, Takkinen R, et al. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:642-649.
24. Curhan G, Willett W, Speizer F, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126:497-504.
25. Vázquez Martul M, Baeza J, Vila S, et al. Eliminación urinaria de citrato, magnesio y oxalato en niños normales. Índices urinarios litogénicos. *Nefrología* 1995; 15(6):550-558.
26. Welch B, Graybeal D, Moe O, et al. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:555-563.
27. Trinchieri A.A rapid food screener ranks potential renal acid load of renal stone formers similarly to a diet history questionnaire. *Urolithiasis* 2013; 41(1):3-7.
28. Spivacow F, Negri L, del Valle E, et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1129-1133.
29. Ruiz G, Zuluaga G. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 583-594.
30. Copelovitch L. Urolithiasis in Children Medical Approach. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59:881-896.
31. Schwarzenbach H, Jenzer S. Diagnosis and management of suspected nephrolithiasis in a primary care setting. *Praxis (Bern)* 2012; 101(18):1187-1192.
32. Coward R, Peters C, Duffy P, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):962-965.
33. Bouzidi H, Daudon M, Najjar M. Acidose tubulaire rénale distale primitive. *Ann Biol Clin* 2009; 67(2):135-140.