

¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS).

San Lorenzo-Paraguay.

^aBioquímica Clínica.

^bMsC.

^cDoctor en Bioquímica.

^dMs.

^ePhD.

Apoyo financiero: Financiamiento parcial por programa de apoyo a postgrados. Conacyt Año 2010.

Recibido el 29 de abril de 2015, aceptado el 8 de enero de 2016.

Correspondencia a:

Dra. Rosa Guillén

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Campus Universitario San Lorenzo, Paraguay.

rnguillenf@gmail.com

Perfil de riesgo litogénico en pacientes con urolitiasis en Paraguay

PATRICIA FUNES^{1,a,b}, GLORIA ECHAGÜE^{1,c,d}, IRENE RUIZ^{1,c}, LOURDES RIVAS^{1,a}, JORGE ZENTENO^{1,c}, ROSA GUILLÉN^{1,e,e}

Lithogenic risk in patients from Paraguay with urolithiasis

Background: The lithogenic risk profile is a graphical representation of metabolic factors and urinary saturation involved in the stone formation with their respective critical values. **Aim:** To determine the lithogenic risk profile in patients with urolithiasis. **Material and Methods:** Personal data such as anthropometric, history of diseases and family history of urolithiasis were recorded. Different compounds acting as promoters or inhibitors of crystallization were measured in serum and urine samples, and the data obtained were used to calculate urinary saturation using Equil software. **Results:** We included 30 men and 43 women with a median age of 45 (34-54) years. Overweight and family history of urolithiasis was reported in 63 and 32% respectively. Crystallization risk was detected in 74% of participants. The most common urinary abnormalities were hypocitraturia in 48% and hypercalciuria in 40%. **Conclusions:** The lithogenic profile revealed urinary saturation compatible with crystallization risk in 74% of the studied patients.

(Rev Med Chile 2016; 144: 716-722)

Key words: Crystallization, Risk factors, Urolithiasis.

La urolitiasis se caracteriza por la aparición de cálculos en el aparato urinario¹. Los factores de riesgo incluyen: edad, sexo, raza, clima, ocupación, ingesta de agua y hábitos nutricionales^{2,3}.

Las concentraciones de analitos en orina son de gran utilidad clínica para medir el índice de cristalización y riesgo litogénico en un paciente determinado. El perfil de riesgo litogénico consiste en una representación gráfica de factores metabólicos y saturaciones urinarias que intervienen en el proceso litiásico, con sus respectivos valores críticos. Este formato gráfico de presentación de resultados permite valorar el riesgo litogénico que tiene un paciente determinado en un momento concreto^{4,5}.

En Paraguay se publicaron los primeros datos del análisis morfológico de cálculos provenientes de 50 pacientes mostrando un predominio de litiasis oxalocálcica⁶. Por otra parte, el análisis de los

parámetros litogénicos en 93 pacientes pediátricos con urolitiasis señaló que los trastornos metabólicos más frecuentes fueron la hipocitraturia, hipomagnesuria, hipercalcemia e hipercalciuria, además de encontrar diuresis disminuida en 61,3% de la población estudiada⁷. En este contexto el objetivo de este trabajo fue determinar el perfil de riesgo litogénico de pacientes con urolitiasis mediante el uso de herramientas informáticas para el cálculo de saturaciones urinarias y despliegue gráfico de los indicadores de riesgo litogénico que permitan orientar un tratamiento específico para cada paciente.

Material y Método

Este trabajo observacional descriptivo de corte transversal con muestreo no probabilístico, de conveniencia, fue aprobado por los Comités Cien-

tífico y Ético del IICS. Los participantes firmaron un consentimiento escrito y los datos y resultados fueron mantenidos con estricta confidencialidad.

Se incluyeron 73 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de urolitiasis por técnicas de imagen, superando el mínimo muestral calculado de 44 individuos, que fue calculado mediante la fórmula $n = 4Za^2S^2/W^2$ según Hulley y Cummings utilizando datos de Rodgers A y cols, considerando un $\alpha = 0,05$ para un nivel de confianza de 95% y una amplitud estandarizada del efecto de 0,60^{8,9}. Fueron excluidos pacientes con medicación específica para controlar trastornos metabólicos causantes de litiasis como tiazidas, citrato de potasio, bicarbonato sódico, allopurinol, entre otros así como aquellos hospitalizados o inmobilizados.

Se registraron peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC), antecedentes personales y familiares de litiasis renal, presencia de enfermedades y medicación. La interpretación de los resultados de IMC se realizó considerando los criterios de la OMS, que indican como sobrepeso valores de 25 a 29,9 kg/m² y obesidad valores iguales o superiores a 30 kg/m²¹⁰.

Tanto en sangre como en orina se determinaron calcio, creatinina, urea, ácido úrico, fósforo, magnesio además de citrato, oxalato, sodio, potasio, amonio, sulfato y diuresis en orina de 24 h. Las determinaciones de los analitos séricos y urinarios se realizaron utilizando kits comerciales de Wiener lab (Rosario-Argentina) y LTA (Bussero-Italia). Se definió como hipocitraturia: citrato urinario < 320 mg/24 h, hipercalciuria: calcio urinario > 200 mg/24 h, hiperuricosuria: ácido úrico urinario > 750 mg/24 h, hiperoxaluria: oxalato urinario > 44 mg/24 h en hombres y de 31 mg/24 h, en mujeres, hiperfosfaturia: fósforo urinario > 1.000 mg/24 h, hipernatruria: sodio urinario > 200 mEq/24 h, hipomagnesuria: magnesio urinario < 50 mg/24 h: volumen urinario bajo: < 2 L/24 h. La medición de densidad y pH urinario se efectuaron por medio de tiras reactivas de la marca Urocolor TM10 de Standard Diagnostics, INC (Kyonggi-Do, Korea). El estudio morfológico de los cálculos disponibles se realizó siguiendo el protocolo descrito por Daudon y cols⁵. Para la certificación de los cálculos de cistina se empleó espectrofotometría infrarroja transformada de Fourier (FTIR) con el equipo Prestige 21 (Shimatzu, Japón).

Los índices de saturación urinaria se calcula-

ron con el programa Equil y fueron expresados en función DG (KJ/mol). Esta función consiste en el valor de la Energía Libre de Gibbs (ΔG) con signo cambiado, por lo tanto, valores positivos de la función DG indican procesos espontáneos. Se consideró riesgo de cristalización cuando existían valores de DG superiores a de 2 KJ/mol para oxalato de calcio, brushita, hidroxiapatita, ácido úrico y sus sales y mayor a 75 KJ/mol para estruvita. La representación gráfica del perfil de riesgo litogénico incluyó una línea con puntos de corte de cada analito, por encima de la cual los valores indican situaciones de riesgo litogénico aumentado y por debajo de la misma situación de riesgo disminuido.

El análisis de datos se realizó empleando el programa EpiInfo (versión 3.5.1, CDC, Atlanta).

Resultados

En el estudio se incluyeron 73 pacientes litíasicos, 43 mujeres (59%) y 30 hombres (41%). Las características demográficas y clínicas de los sujetos estudiados se describen en la Tabla 1. Se puede apreciar que la mediana de la edad fue de 45 (34-54) años. El análisis de datos del IMC reveló que 46 pacientes (63%) estaban excedidos de peso, de los cuales 17 (23,3%) eran obesos y 29 (39,7%) tenían sobrepeso. Los antecedentes patológicos personales más frecuentes referidos fueron: hipertensión arterial y diabetes mellitus en 34,3% y 11,0% de los casos respectivamente. Mientras que las manifestaciones clínicas reportadas incluyeron cólicos renales en 87,8%; hematuria en 20,6%; fiebre en 18,0% e infecciones urinarias a repetición en 11,0% de los pacientes. En 8 pacientes asintomáticos (11,0%) el descubrimiento de la litiasis se dio gracias a controles de rutina. Refirieron antecedentes familiares de litiasis renal 23 pacientes (31,5%). Se registraron al momento de participar en el estudio recidivas en 56,2% de los participantes.

El 81,2% de los pacientes presentó cálculos ubicados en los riñones, de los cuales 38,8% estaban ubicados en el riñón izquierdo, 30,6% en el riñón derecho y 30,6% presentaban litiasis bilateral, seguidos en frecuencia por 11,7% en uréteres, 5% en vejiga y 1,7% en uretra.

La eliminación espontánea se dio en 23 pacientes (38,3%), mientras que precisaron algún tipo de

intervención urológica 37 pacientes (61,7%). La intervención más frecuente fue la cirugía (45%) seguido por litotricia extracorpórea y ureteroscopia que se dieron en 13,3% y 3,3% respectivamente.

El análisis morfológico de los cálculos urinarios disponibles (n = 51) reveló que 25,5% presentaba un sólo tipo morfológico y 74,5% presentó la asociación de varios tipos morfológicos en un mismo cálculo. Los tipos morfológicos identificados según componente mayoritario incluyeron cálculos de oxalato de calcio en 36 pacientes (70,6%), de los cuales en 20 correspondieron a cálculos de oxalato de calcio monohidratado (Whewhellita) y 16 de oxalato de calcio dihidratado (Weddellita). Además cálculos de ácido úrico y los de fosfato se encontraron en 10 (19,6%) y 3 (5,9%) casos respectivamente. Dos pacientes presentaron cálculos de cistina confirmados por espectroscopia infrarroja.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Características	Total (n = 73)
Edad (años)	45 (34-54) ¹
Sexo	
Hombres	30 (41%)
Mujeres	43 (59%)
Estado nutricional	
Obesidad	17 (23,3%)
Sobrepeso	29 (39,7%)
Normal	27 (37,0%)
Patologías	
Hipertensión arterial	25 (34,3%)
Diabetes mellitus	8 (11,0%)
Manifestaciones clínicas	
Cólicos renales	64 (87,8%)
Hematuria	15 (20,6%)
Fiebre	13 (8,0%)
Asintomático	8 (11,0%)
Infecciones urinarias a repetición	8 (11,0%)
Antecedentes familiares de LR	
Sí	23 (31,5%)
No	39 (53,4%)
No sabe	11 (15,1%)
Recidivas	
Sí	41 (56,2%)
No	32 (43,8%)

LR: litiasis renal. ¹Mediana (Min-Máx).

Se detectó al menos una alteración urinaria en 69 (94,5%) pacientes, e incluso 53 (72,6%) presentaban dos o más alteraciones urinarias. Tan sólo 4 (5,5%) pacientes no presentaron valores séricos o urinarios alterados. La hipocitraturia fue la alteración metabólica más frecuente y se encontró en 48% de la población estudiada, seguida de hipercalcemia (40%). Siendo otras alteraciones menos frecuentemente detectadas hipernatriuria (27%), hiperoxaluria (25%), hiperfosfaturia (7%) e hipomagnesiuria (8%). Las combinaciones más frecuentes de alteraciones metabólicas fueron hipocitraturia-hiperoxaluria en 15% (11/73) y hipocitraturia hipercalcemia en 13,7% (10/73) de los pacientes respectivamente. La diuresis inferior a 2 litros se observó en 44% e inferior a 1 litro en 8,2% de los casos (Tabla 2).

Se observó riesgo de cristalización urinaria en 54 (74%) pacientes, de los cuales 41 (56,1%) presentaron riesgo de cristalización de un solo tipo de cristal, 11 (15,1%) de 2 tipos de cristales y 2 (2,7%) de tres tipos de cristales. Además es importante resaltar que de los 4 pacientes que no presentaron valores séricos o urinarios alterados, dos de ellos presentaron riesgo de cristalización de un tipo de cristal. Las sobresaturaciones urinarias encontradas por tipo de cristal diferenciadas por sexo se presentan en la Tabla 3. Entre aquellos que presentaron algún riesgo de cristalización urinaria (n = 54), 31 (42,5%) presentaron riesgo de hidroxapatita en su mayoría del sexo femenino incluyendo a 23 mujeres (53,5%). Presentaron riesgo de ácido úrico 26 pacientes (35,6%), de oxalato de calcio, de urato de sodio y de urato ácido de potasio en 6 (8,2%), 5 (6,8%) y 1 (1,4%) de los pacientes respectivamente.

Los perfiles de riesgo litogénico de cada paciente permitieron evaluar de forma integrada los factores de riesgo por ejemplo un paciente de sexo masculino de 48 años, que había presentado cálculos de ácido úrico, presentó hiperoxaluria e hipocitraturia, asociado a un pH urinario bajo y a una diuresis reducida (Figura 1). En la zona de sobresaturación se observa que los valores elevados de oxalato y bajo de citrato no fueron suficientes para arrojar una sobresaturación de riesgo de oxalato de calcio. Sin embargo, la diuresis y por sobre todo el pH urinario bajo fueron responsables de la elevada sobresaturación de ácido úrico siendo esto coincidente con la composición del cálculo formado anteriormente.

Tabla 2. Frecuencia y tipo de alteraciones urinarias en pacientes con urolitiasis

Alteración metabólica	Total (n = 73)	Mujeres (n = 43)	Hombres (n = 30)	p
Hipocitraturia	35 (48%)	22 (51%)	13 (43%)	NS*
Hiper calciuria	29 (40%)	18 (42%)	11 (37%)	NS*
Hipernatriuria	20 (27%)	9 (21%)	11 (37%)	NS*
Hiper oxaluria	18 (25%)	8 (19%)	10 (33%)	NS*
Hiper fosfaturia	5 (7%)	-	5 (17%)	p < 0,05**
Hiper uricosuria	6 (8%)	2 (5%)	4 (13%)	NS**
Hipomagnesuria	6 (8%)	1 (2%)	5 (17%)	p < 0,05**
Volumen urinario < 2L	32 (44%)	20 (47%)	12 (40%)	NS*
Volumen urinario < 1L	6 (8%)	5 (12%)	1 (3%)	NS**

Hipocitraturia: Valores de citrato urinario inferiores a 320 mg/24 h; Hiper calciuria: Valores de calcio urinario superiores a 200 mg/24 h; Hipernatriuria: Valores urinarios de sodio superiores a 200 mEq /24 h; Hiper oxaluria: Valores de oxalato urinario superiores a 44 mg/24 h en hombres y 31 mg/24 h en mujeres; Hiper fosfaturia: Valores de fósforo urinario superiores a 1.000 mg/24 h; Hiper uricosuria: Valores de ácido úrico urinario superiores 750 mg/24 h; Hipomagnesuria: Valores de magnesio urinario inferiores a 50 mg/24 h; NS: Diferencia estadística no significativa. Nivel de significancia estadística $p \leq 0,05$. Test empleados para comparación de proporciones: *test de χ^2 ; **test exacto de Fischer.

Tabla 3. Riesgo de sobresaturación urinaria por tipo de cristal

Tipo de cristales	Total (n = 73)	Mujeres (n = 43)	Hombres (n = 30)	P
ss AU	26 (35,6%)	13 (30,2%)	13 (43,3%)	NS*
ss HAP	31 (42,5%)	23 (53,5%)	8 (26,7%)	< 0,05*
ss Ca Ox	6 (8,2%)	4 (9,3%)	2 (6,7%)	NS**
ss NaHU	5 (6,8%)	4 (9,3%)	1 (3,3%)	NS**
ss KHU	1 (1,4%)	1 (2,3%)	-	NS**

ss = Sobresaturación urinaria; NS: Diferencia estadística no significativa. Nivel de significancia estadística $p \leq 0,05$. Test empleados para comparación de proporciones: *test de chi-cuadrado; **test exacto de Fischer; AU: Ácido úrico; HAP: Hidroxiapatita; Ca Ox: Oxalato de calcio; NaHU: Urato ácido de sodio; KHU: Urato ácido de potasio.

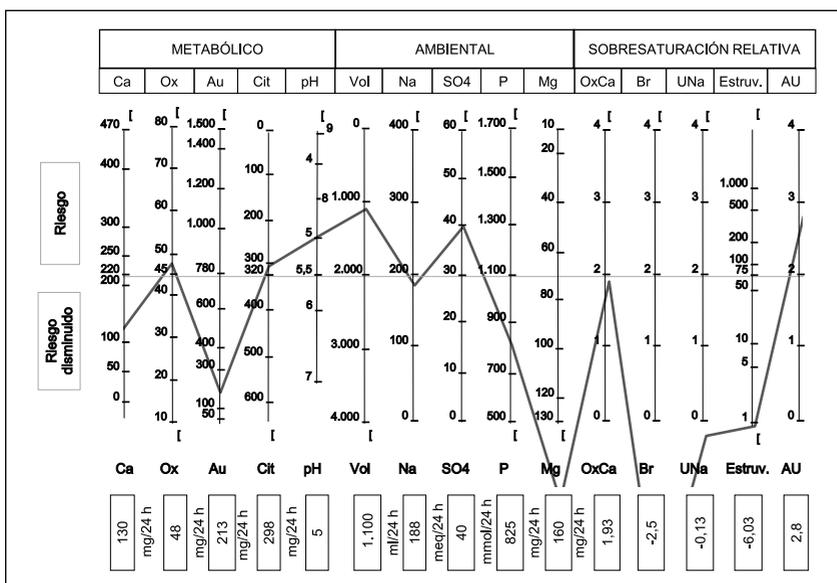


Figura 1. Perfil de riesgo litogénico. Paciente de sexo masculino de 48 años formador de cálculos de ácido úrico. Se detectaron hiper oxaluria, hipocitraturia. Además pH urinario bajo, diuresis disminuida y sobresaturación de ácido úrico.

Discusión de resultados

El perfil litogénico permitió detectar al menos un factor de riesgo en 97,2% de los pacientes, incluso 72,6% de los participantes presentaron varios factores simultáneamente, evidenciando el carácter multifactorial de la urolitiasis.

Las alteraciones urinarias más frecuentes encontradas fueron hipocitraturia seguida de hipercalcemia en 48% y 40% de los casos respectivamente, de forma coincidente con un estudio previo realizado en el Paraguay¹¹ así como similar a lo reportado por otros autores de la región con porcentajes de hipercalcemia entre 30% y 52%¹²⁻¹⁴. Hiperoxaluria e hipernatriuria se registraron en la cuarta parte de los pacientes. Ambos factores pueden contribuir a la formación de cálculos de oxalato de calcio ya sea de forma directa o indirecta como en caso de la excreción urinaria de sodio elevada que conlleva a hipercalcemia¹⁵⁻¹⁷.

El volumen urinario bajo fue un factor de riesgo importante presente en casi la mitad de los participantes incluso llegando a extremos de 1 L/24 h en 8,9% de los pacientes. Esto coincide con los datos de un estudio previo en Paraguay, pero inferior a lo reportado por trabajos de Uruguay y Brasil que reportan frecuencias entre 62-75%. Este factor aumenta la saturación urinaria, y su corrección es uno de los primeros objetivos terapéuticos abordados¹⁸⁻¹⁹.

En relación a las saturaciones urinarias, sobresaturación de cristales de hidroxapatita fueron las más frecuentemente detectadas, sobretudo en mujeres. La formación de cristales de hidroxapatita depende de la concentración de fosfato cálcico y de un pH urinario superior a 6, así como también puede estar influenciada por condiciones como hipocitraturia, hipomagnesuria e hipercalcemia^{20,21}. Por otra parte, se detectaron valores compatibles con sobresaturación de ácido úrico en un total de 26 pacientes y de oxalato de calcio en 6 pacientes. En el primer caso un pH urinario ácido es uno de los principales determinantes de la sobresaturación de este tipo de cristal. Mientras que en el segundo caso la saturación estará determinada por concentraciones urinarias de oxalato y calcio²². No se encontró riesgo de cristalización de estruvita, probablemente debido a que el nivel de amonio urinario no era lo suficientemente elevado para la formación de este tipo de cristal^{15,23}.

La mitad de los pacientes con valores de anali-

tos litogénicos dentro del rango normal según su perfil metabólico, presentó saturaciones urinarias compatibles con riesgo de formación de cristales. Este tipo de situaciones resalta la importancia del cálculo de las saturaciones urinarias, que se obtiene mediante un análisis integrado de concentraciones de analitos litogénicos y por tanto permite poner de manifiesto situaciones de riesgo no evidenciadas por el estudio metabólico convencional.

En lo que respecta al género de los pacientes, se observó un ligero predominio de mujeres sobre hombres. Actualmente se plantean algunas hipótesis sobre la tendencia al aumento de la frecuencia de litiasis en mujeres asociadas a factores dietéticos y estilos de vida^{24,25}. La obesidad, hipertensión y diabetes fueron comorbilidades detectadas en la población estudiada. Todas estas patologías pueden estar relacionadas a hábitos alimenticios inadecuados, pudiendo ejercer un rol importante en el desarrollo de litiasis renal. En conjunto, conducen a una excreción aumentada de promotores de cristalización, así como a la variación del pH urinario, favoreciendo condiciones de formación de cálculos^{26,27}.

La ubicación de los cálculos fue mayoritariamente en los riñones y es llamativo el elevado porcentaje de pacientes que requirió de una intervención urológica mayoritariamente invasiva como la cirugía abierta, para remoción del cálculo. Esta ubicación preferente de los cálculos parece relacionarse a hábitos alimenticios con alto consumo de proteína animal y ha sido reportado por distintos estudios tanto de Sudamérica como de otros países del mundo^{13,28-31}. La elección de la cirugía abierta como método para remoción de cálculos pudo estar influenciada por tamaño, forma y ubicación de los mismos, características del riñón y vía excretora¹⁵. Además es importante recalcar que en Paraguay el número de servicios de salud que ofrecen métodos menos invasivos como la litotricia extracorpórea es extremadamente bajo y por tanto puede ser un condicionante de la dificultad del acceso por parte de los pacientes con litiasis. Este tipo de situación ha sido reportada en estudios realizados en África, donde la cirugía se empleó como método de extracción del cálculo entre 79,7% y 81,6% de los pacientes^{29,31}. Sin embargo, contrastan enormemente con cifras publicadas en países de Europa, en donde el empleo de estos procedimientos invasivos no supera 18%^{32,33}.

Los cálculos más frecuentemente formados fueron de oxalato de calcio, de forma similar a lo reportado en países como en Argelia (67%); Marruecos (69,3%) y China (77,1%)²⁸⁻³⁰. La litiasis úrica se observó en porcentajes concordantes con datos de Marruecos (19,1%) y Túnez (21,4%)^{28,31}, pero es superior a lo reportado por otro estudio previo en el Paraguay⁶. Una causa del aumento de la litiasis úrica podría deberse al elevado consumo de proteínas animales. Las litiasis de fosfato de calcio fueron las menos frecuentes (5,9%), esta caída sostenida de la ocurrencia de cálculos infecciosos, se ha atribuido al uso de antibióticos. Dos pacientes presentaron cálculos de cistina, caracterizada por ser de origen genético y altamente recurrente¹⁵.

Nuestros resultados refuerzan datos incipientes acerca de la población litiásica en Paraguay, si bien debemos reconocer algunas debilidades, como el número moderado de pacientes estudiados y el análisis de una sola muestra de orina de 24 h. En el primer caso nuestro objetivo en un futuro próximo es continuar estudiando más sujetos para aumentar la fuerza de las conclusiones. En el segundo caso algunos autores recomiendan la realización de al menos dos estudios metabólicos³⁴, sin embargo, existe evidencia que indica que es suficiente para una evaluación fiel de estos pacientes el estudio de una muestra única, con la consecuente disminución de costos y menores inconvenientes para el paciente³⁵.

Este trabajo, además de brindar valiosa información acerca de las alteraciones metabólicas más frecuentes, señala el origen multifactorial de la urolitiasis y permitió emplear por primera vez en Paraguay una herramienta informática para identificación de saturaciones urinarias y la elaboración del perfil de riesgo litogénico. La utilidad de realizar el perfil de riesgo litogénico del paciente radica principalmente en el análisis integrado de distintos factores de riesgo así como la representación gráfica de fácil interpretación. Estas características lo convierten en una herramienta útil para detectar las alteraciones responsables de la formación de cálculos urinarios y tomar medidas terapéuticas o nutricionales específicas para cada paciente que disminuyan las recidivas.

Agradecimientos: A la Dra. Cristina Servetto, BC Paola Audicio, Ms y BC Valeria Álvarez. Laboratorio del Hospital Maciel de Montevideo,

Uruguay. A miembros del Departamento de Análisis Clínicos del IICS. UNA.

Referencias

1. Daudon M. [Epidemiology of nephrolithiasis in France] *Ann Urol* 2005; 39 (6): 209-31.
2. Sebben S, Berni Brum SP. Urolitiasis e factores associados. *Arq Catarin Med* 2007; 36 (2): 99-106.
3. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G. Lithiasis and risk factors. *Urol Int* 2007; 79 Suppl 1: 8-15.
4. Areses Trapote R, Urbietta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruebarrena Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. *Pediatr Barc* 2004; 61: 418-27.
5. Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale. Diagnostic et traitement. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. 219 p.
6. Guillén R, Pistilli N, Ramírez A, Echagüe G. Estudio morfológico de cálculos urinarios de pacientes que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el 2007. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2008; 6 (2): 11-7.
7. Guillén R, Ruiz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N, Valiente N, et al. Evaluación metabólica de pacientes pediátricos con urolitiasis. *Pediatr (Asunción)* 2011; 38 (2): 87-92.
8. Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Ediciones Doyma; 1993.
9. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 361-9.
10. WHO /FAO Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Ginebra 2003.
11. Guillén R, Ruiz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N. Evaluación de parámetros litogénicos en pacientes con urolitiasis que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el año 2009. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2010; 8 (1): 14-21.
12. López A, Gutiérrez R, Aragón MA, Guadarrama B, Costilla A, Pérez A, et al. Evaluación metabólica ambulatoria de 27 pacientes con urolitiasis de alto riesgo de recurrencia en el Centro Médico del ISSEM y M. *Rev Mex Urol* 2011; 71 (6): 314-8.
13. da Silva SFR, da Silva SL, Campos H de H, Daher EDF, da Silva CAB. Demodrapihc, clinical and laboratory data of patients with urinary lithiasis in Fortaleza, Ceara. *J Bras*

- Nefrol Orgao of Soc Bras E lat-Am nefrol 2011; 33 (3): 295-9.
14. Batista LA, Pellegrini L, Bertinato L, Brites M, David JM, Tazima. Investigacao de nefrolitiasis no Osetes do Paraná. *J Bras Nefrol* 2011; 33 (2): 160-5.
 15. Sánchez A, Sarano D, Del Valle A. Nefrolitiasis: Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual Ostel* 2011; 7 (3): 195-234.
 16. Damasio PC, Amaro CR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J, Padovani CR, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J* 2011; 10: 1-4.
 17. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2008; 3 (5): 1453-60.
 18. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005; 31: 29-33.
 19. Audicio P, Álvarez V, Servetto C. Factores de riesgo litogénico en población formadora de cálculos renales. *Salud Militar* 2013; 32 (1): 15-20.
 20. Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006; 5: 23-9.
 21. Isern B. Estudios sobre factores cinéticos implicados en la litiasis renal oxalocálcica: nucleación heterogénea e inhibidores de la cristalización [Doctoral]. [Palma de Mallorca]: Universitat de les Illes Balears; 2007.
 22. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-608.
 23. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Estudio de factores fisicoquímicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol* 2006; 59 (6): 583-94.
 24. Reyes Rabanal L, Mirabal Martínez M, Mañalich Cómara R, Almaguer López M. Estudio comparativo del comportamiento clínico-epidemiológico de la urolitiasis en dos poblaciones diferentes de Cuba. *Rev Port Nefrol Hipert* 2004; 18 (3): 155-65.
 25. Strobe SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010; 75 (3): 543-6.
 26. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc-Eur Ren Assoc* 2009; 24 (1): 137-41.
 27. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol* 2010; 183 (6): 2244-8.
 28. Laziri F, Rhazi Filali F, Oussama A, Soulaymani A, Qarro A, Lezrek M. Facteurs impliqués dans l'épidémiologie des calculs urinaires marocains. *J Maroc Urol* 2009; 19.
 29. Djelloul Z, Dlleloul A, Bedjaoui A, Kaid-Omar Z, Attar A, Daudon M, et al. Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien: étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients. *Prog Urol* 2006; 16: 328-55.
 30. Jing Z, Guo Zeng W, Ning J, JiaWei Y, Yan G, Fang Y. Analysis of urinary calculi composition by infrared spectroscopy: a prospective study of 625 patients in eastern China. *Urol Res* 2010; 38 (2): 111-5.
 31. Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Jouini R, Najjar MF. Changes in urinary stone composition in the tunisian population: a retrospective study of 1,301 cases. *Ann Lab Med* 2012; 32 (3): 177-83.
 32. Gambaro G, Reis-Santos JM, Rao N. Nephrolithiasis: Why Doesn't Our «Learning» Progress? *Eur Urol* 2004; 45 (5): 547-56.
 33. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000. *Eur Urol* 2003; 44 (6): 709-13.
 34. Orozco R, Camaggi C. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21 (4): 567-77.
 35. Cano García M, Ochoa-Hortal Rull M. Valor del estudio metabólico urinario en pacientes con litiasis recidivante. Estudio en nuestra área de salud. *Actual Med* 2014; 99: (793): 136-9.