

Bioquímia

Volumen
Volume **30**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2005**

Artículo:

Cristaluria por oxalato de calcio y ácido úrico, su relación con el pH, calciuria y uricosuria

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Cristaluria por oxalato de calcio y ácido úrico, su relación con el pH, calciuria y uricosuria

Martha Medina-Escobedo,* Salha Villanueva-Jorge,* Diane González-Hoil,*
Carolina Medina-Escobedo**

RESUMEN

El análisis de los cristales en el sedimento urinario, así como la calciuria y uricosuria pueden ser de utilidad en el estudio de pacientes con litiasis urinaria. Debido a que se desconoce la relación entre estas variables, el objetivo del estudio fue determinar el grado de asociación entre el número de cristales de oxalato de calcio (COxCa) y ácido úrico (CAU) con el pH urinario (pHU), calciuria (CaU) y uricosuria (UU). Se analizaron muestras recientes de orina: los COxCa y CAU se contaron en una cámara Kova corroborando la composición con NaOH al 10% y HCl al 10%; se determinó pHU, CaU y UU. Se incluyeron 372 muestras, 140 del grupo I (sanos) y 232 del grupo II (con alguna situación clínica); 196 (52.7%) hombres y 176 (47.3%) mujeres. El 30% tuvo COxCa y 5.3% CAU, 2.6% tuvieron los dos tipos de cristales; hubo diferencia entre las medias de la calciuria, uricosuria y pH ($p < 0.05$), sin embargo no hubo diferencia entre el número de cristales al comparar los grupos. La prueba de correlación de Spearman entre COxCa y la CaU mostró $r_s = 0.56$ ($p < 0.001$); la relación entre COxCa y pHU fue del 1%; no hubo asociación de CAU con UU y pHU. En conclusión, un tercio de los COxCa se relacionan con la CaU y su relación con el pHU es baja, CAU no se asocia con UU y pHU.

Palabras clave: Cristales de oxalato de calcio, cristales de ácido úrico, uricosuria, calciuria, pH urinario.

ABSTRACT

Analysis of crystals in the urinary sediment as well as calciuria and uricosuria can be usefulness in patients with urinary lithiasis, nevertheless, the degree of association is unknown among the number of calcium oxalate (CaOxC) and uric acid crystals (UAC) with the urinary pH (UpH), calciuria (CaU) and uricosuria (UU). The aim of this study was to establish a possible association between these. Fresh urine samples were analyzed: CaOxC and UAC were counted in a Kova chamber corroborating the composition with 10% NaOH and 10 % HCl; in addition we determined UpH, CaU and UU. There were included 372 samples, 140 of group I (healthy) and 232 of group II (with various clinical situation); 196 (52.7%) were men and 176 (47.3%) women; 30% had CaOxC and 5.3% UAC 2.6% had both types of crystals; there was difference between the averages of calciuria, uricosuria and pH ($p < 0.05$), nevertheless there was no difference between the number of crystals when comparing both groups. Correlation Spearman test between CaOxC and UAC showed $r_s = 0.56$ ($p < 0.001$); the relation between CaOxC and UpH it was 1%; there was no association between UAC with UU and UpH. In conclusion, one third of the CaOxC are explained by the UAC and its relation with UpH is low, UAC does not show association with UU and UpH.

Key words: Crystalluria, uricosuria, calciuria, urinary pH, calcium oxalate, uric acid.

INTRODUCCIÓN

El examen general de orina (EGO) es un procedimiento rápido que proporciona información para el diagnóstico y/o el pronóstico de padecimientos sistémicos y enfermedades originadas en las vías urinarias.¹

La primera orina de la mañana constituye una muestra idónea para el EGO; una vez obtenida debe procesarse dentro de las primeras dos horas posteriores a su colección, debido a que su exposición al medio ambiente puede ocasionar cambios en el pH, la presencia de cristales y la cuenta celular.²

El pH urinario ácido refleja la capacidad de acidificación de la orina. Los factores determinantes del pH en la orina son numerosos, están involucrados: la dieta, el pH del líquido extracelular, la concentración de

* Laboratorio de Investigación, Hospital General "Dr. Agustín O'Horán". SSY Mérida, Yucatán, México.

** Coordinación Delegacional de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

Este proyecto fue realizado con el apoyo de la Fundación Mexicana para la Salud Capítulo Peninsular A.C.

Correspondencia:

M en C Martha Medina Escobedo
Departamento de Investigación, Hospital General
"Agustín O'Horán" SSY.
Av. Itzáes x Jacinto Canek, s/n, Col. Centro,
Mérida, Yucatán, México. C.P. 97000
e-mail: marthamedes@hotmail.com

Recibido: 18-05-2004

Aceptado: 20-05-2005

potasio en el interior de las células tubulares distales, la capacidad formadora de amoníaco en el túbulo distal, la tasa de flujo de orina y la infección de las vías urinarias por organismos que desdoblan la urea.³ Un pH urinario alcalino sugiere infección urinaria por organismos que desdoblan la urea, generalmente *Proteus* y algunas veces *Pseudomonas*; alcalosis metabólica o respiratoria, acidosis tubular renal o hiperaldosteronismo.⁴

En condiciones normales, los cristales no se encuentran en la orina recién emitida, sin embargo, éstos van apareciendo conforme avanza el tiempo al dejar en reposo la orina. Los cristales que se observan con mayor frecuencia son: oxalato de calcio, ácido úrico, fosfato de calcio y fosfatos o uratos amorfos; éstos pueden formarse por saturación transitoria de la orina, cambios de temperatura, modificaciones en el pH de la orina o ser secundario a enfermedades metabólicas.³

Debido a que la formación de cristales tiende a ser dependiente del pH, es útil conocerlo al efectuar el examen microscópico. Los cristales que se encuentran con mayor frecuencia en orinas ácidas ($\text{pH} < 6$) son los de ácido úrico, oxalato de calcio y uratos amorfos. Entre los cristales que pueden encontrarse en orinas alcalinas ($\text{pH} \geq 6$) se incluyen los de fosfato triple, fosfatos amorfos, fosfatos de calcio, carbonato de calcio y uratos o biuratos de amonio.²

La cristaluria por ácido úrico y oxalato de calcio está asociada con enfermedades tales como urolitiasis, nefropatía aguda de ácido úrico, envenenamiento por etilen glicol, síndrome hipereosinofílico, etc.^{2,5,6}

La cristaluria también puede deberse a fármacos como sulfadiazina, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, que bajo la influencia de varios factores, puede cristalizar dentro de la luz tubular y causar daño renal. En todos estos casos el estudio de cristaluria es útil para el diagnóstico y también es importante para seguir el curso de la enfermedad si ésta ya está definida.^{2,3}

Algunos estados metabólicos como diabetes mellitus, gota, obesidad, inmovilizaciones prolongadas y nefropatías diversas (infección urinaria, hipercalciuria familiar, acidosis tubular renal, etc.) pueden modificar la composición de la orina;^{4,6-8} estos padecimientos se acompañan de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ácido úrico o calcio, y favorecen el aumento en la excreción urinaria de los mismos. También puede interferir el volumen urinario, de manera que cuando éste es escaso, la concentración de los solutos se incrementa y favorece la precipitación de los cristales.⁹

Por otra parte, se ha demostrado que la excreción de ácido úrico puede variar dependiendo de la ingesta

de alimentos ricos en purinas tales como mollejas de pollo, hígado, carnes rojas, mariscos, etc., así como de calcio por tomar leche y sus derivados¹⁰ y después de la ingesta de tomate, ajo, naranjas y espárragos.⁴

Es importante el examen microscópico en la rutina urinaria como apoyo diagnóstico en nefrología, por lo que debe hacerse énfasis en la utilidad de este estudio. En este sentido, existen métodos para evaluar la presencia de los elementos observados en el sedimento urinario; de los cuales, el uso de cámaras graduadas ha permitido cuantificar y establecer los valores de referencia de las células observadas en el sedimento urinario.¹¹ Pese a ello, el reporte del número de cristales en el sedimento urinario se hace en forma cualitativa (escasos, pocos, numerosos, abundantes, etc.) de manera que el médico no tiene la certeza de la cantidad de los mismos, por lo tanto, la interpretación clínica varía de un médico a otro. Así mismo, se desconoce si el número de cristales, en particular de ácido úrico y oxalato de calcio, tiene alguna relación con el ácido úrico y el calcio determinados en orina. Por lo anterior es importante establecer la relación entre el número de cristales de ácido úrico (CAU) y cristales de oxalato de calcio (COx-Ca) con la calciuria y uricosuria, sin considerar los factores dietéticos que influyen en la excreción de estos analitos, ya que de establecerse la relación, el siguiente paso sería la evaluación de la influencia de la dieta en la aparición de los cristales en orina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño de estudio

La investigación se realizó en el Hospital General "Agustín O'Horán", de los Servicios de Salud de Yucatán. Se incluyeron enfermos y acompañantes de enfermos, hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, en forma no probabilística consecutiva, que aceptaron participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

Selección de los pacientes

Los sujetos seleccionados fueron entrevistados previo a su inclusión para investigar sobre padecimientos crónicos o agudos recientes, siendo un total de 372. Se consideraron sujetos sanos aquéllos sin antecedentes personales de enfermedad alguna y examen físico normal (grupo I), y sujetos con alguna situación clínica, a aquéllos con alguna enfermedad o cambios fisiológicos particulares como es el caso de las embarazadas (grupo II).

Muestra urinaria y preparación

Posterior a la entrevista y exploración física, se proporcionó la información pertinente para la colección urinaria. En los casos de sujetos que estuvieran ingiriendo algún tratamiento, se solicitó la suspensión del mismo durante las 72 horas previas a la toma de la muestra, siempre y cuando esta medida no ocasionara daño alguno al paciente. En general, se les indicó aseo de genitales con agua y colección de un alícuota del chorro medio de la primera orina de la mañana en un recipiente de plástico nuevo y transparente, posteriormente entregaron la muestra de orina en el Laboratorio de Investigación donde se verificaron los datos de identificación y la calidad de la muestra proporcionada (volumen, ausencia de contaminantes macroscópicos).

El análisis de orina se efectuó dentro de las primeras dos horas después de la colección de la muestra, de acuerdo al siguiente procedimiento:

- Se homogeneizó la orina y se tomó un alícuota de 12 mL, en la cual que se determinó el pH con un potenciómetro de calomel (Corning 314i, Corning Incorporated, Canadá) previamente calibrado con soluciones amortiguadoras-calibradoras con pH 4, 7 y 10.
- Para el análisis del sedimento urinario, se centrifugó un alícuota de 12 mL a 2,000 rpm durante 5 minutos; se insertó una pipeta para decantar el sobrenadante en un tubo Kova (Hycor Biomedical Inc., EU) dejando 1 mL del sedimento. Se resuspendió el sedimento y se transfirió una pequeña cantidad a la cámara Kova (Hycor Biomedical Inc., EU) para llenarla por capilaridad (el volumen de la cámara de lectura es de 6.6 μ L), esta última se colocó en un microscopio (Olympus, Laboratory Equipment, Japón) para su lectura a 40x. Se contaron los cristales de CAU y COxCa en todos los cuadrantes de la cámara, reportando el número total de cristales observados. En las muestras donde se encontraron, se verificó la composición efectuando las pruebas de solubilidad con 1 mL NaOH al 10% para CAU y 1 mL de HCl al 10% para COxCa, por lo que las muestras se analizaron dos veces.
- Con el sobrenadante de las muestras centrifugadas se efectuaron las pruebas para determinar ácido úrico mediante la técnica uricasa peroxidasa (BioSystems, Biosimex SA de CV, México) y calcio mediante la técnica o-cresolftaleína (Roche, Boehringer Manheim, Alemania), midiéndose en un equipo semiautomatizado 4010 (Roche, Boehringer Manheim, Alemania).

Para el control de calidad se emplearon los materiales *Quantitative Urine Control* niveles 1 y 2 (Bio-Rad, México).

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó considerando una esperada de 0.2, un valor α bilateral de 0.05 y un poder del 90% (valor β de 0.10).¹²

Los resultados se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows (SPSS Inc. Michigan, IL, EU). El análisis se realizó con estadística descriptiva, frecuencias y promedios con su respectiva desviación estándar, prueba de *t* de Student para comparación de medias y la prueba de correlación de Spearman para establecer la relación entre las variables; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 372 sujetos adultos, se incluyeron 140 aparentemente sanos en el grupo I y 232 individuos con diversas situaciones clínicas en el grupo II (*Cuadro I*); 176 (47.3%) del sexo masculino y 196 (52.7%) del femenino. La edad promedio fue de 41 ± 15 años (rango 18 a 78 años).

De los sujetos incluidos en el estudio, 112/372 (30.1%) tuvieron COxCa y 20/372 (5.3%) CAU, en 10/372 casos (2.6%) se observaron cristales de ambos tipos. Esta misma proporción se encontró al analizar por grupo la presencia de cristales en el sedimento urinario.

Los resultados de las determinaciones de calcio, ácido úrico, pH, y el número de COxCa y CAU, así como la comparación de los promedios de las variables entre los grupos se presentan en el *cuadro II*, observándose una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de calcio y ácido úrico

Cuadro I. Motivos de consulta de los sujetos incluidos en el grupo II de estudio.

Motivos de consulta	Número	%
Obesidad	17	5.9
Diabetes	12	3.2
Litiasis urinaria	9	2.8
Infección de vías urinarias	50	4.4
Hipertensión arterial	11	2.5
Otros problemas urinarios	50	5.1
Embarazo	32	8.6
Padecimientos varios	191	13.5

urinarios y el pH. El 75.5% de los sujetos estudiados presentó pH < 6.

Los resultados de la prueba de correlación para establecer la intensidad de la relación entre las variables se muestra en el cuadro III, destacándose una correlación positiva estadísticamente significativa entre el número de COxCa y la calciuria, y negativa entre estos mismos cristales y el pH. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman debido a las características de la distribución de los datos. Los resultados fueron similares al analizarse los grupos por separado.

DISCUSIÓN

El estudio de los cristales en orina es una prueba de laboratorio importante para detectar y dar seguimiento a diversas condiciones patológicas que pueden favorecer la formación de cálculos renales o alterar la función renal debido a la presencia de los mismos.¹³

Por otra parte, la determinación de la calciuria y la uricosuria ha sido de interés en pacientes con litiasis urinaria (LU) con objeto de predecir el riesgo de pa-

decer la enfermedad.¹⁴ En este sentido, algunos reportes refieren la asociación entre la cristaluria y la composición de los cálculos,¹⁵ así como su relación con medicamentos de uso común en ancianos como el nafidrofural oxalato.¹⁶

Debido a que tanto la cristaluria como la excreción de ácido úrico y calcio por orina pueden orientar hacia procesos patológicos en el sistema urinario, se planteó la necesidad de conocer la relación entre el número de COxCa y CAU y algunos factores promotores de la cristalización (calcio, ácido úrico y pH urinarios).

En este estudio se observó que el 30% de las muestras tuvo COxCa, porcentaje mayor a lo reportado en la población general adulta (6%),¹⁵ y el 6% mostró CAU, resultado que no fue posible comparar puesto que no hay reportes en adultos que mencionen su frecuencia.

Estudios efectuados en México, en recién nacidos sanos, de dos poblaciones geográficas diferentes, reportan una frecuencia de CAU que oscila entre 0.3 y 20%, refiriéndose los porcentajes más altos en población yucateca,¹⁷ en ambos casos sólo se determinó la presencia o ausencia de los cristales.

Cuadro II. Resultados de la determinación de calcio, ácido úrico, pH, número de cristales de oxalato de calcio y número de cristales de ácido úrico en muestras recientes de orina.

Parámetro		Promedio	DE	p*
Calcio urinario mg/dL (mmol/L)	Grupo I	19.2 (4.8)	12.0 (3.0)	0.017
	Grupo II	16.1 (4.0)	12.1 (3.0)	
Ácido úrico urinario mg/dL (mmol/L)	Grupo I	46.6 (2.7)	23.5 (1.4)	< 0.001
	Grupo II	40.1 (2.7)	20.7 (1.2)	
pH	Grupo I	5.41	0.54	0.020
	Grupo II	5.61	0.59	
Cuenta de cristales de oxalato de calcio (número/6.6 μL^{\dagger})	Grupo I	164	446	0.4
	Grupo II	205	529	
Cuenta de cristales de ácido úrico (número/6.6 μL^{\dagger})	Grupo I	30	301	0.9
	Grupo II	21	177	

DE: desviación estándar. *Prueba de t para comparación de medias de muestras independientes, [†]volumen de la cámara de conteo.

Cuadro III. Prueba de correlación de Spearman para establecer la intensidad de la relación entre las variables estudiadas.

Variables relacionadas	r_s^*	Valor de p	r_s^2
Cristales de oxalato calcio (núm. en 6.6 μL^{\dagger})/calciuria (mg/dL)	0.56	< 0.0001	0.31
Cristales de ácido úrico (núm. en 6.6 μL^{\dagger})/uricosuria (mg/dL)	0.07	0.17	0.00
Cristales de oxalato calcio (núm. en 6.6 μL^{\dagger})/pH	-0.11	0.02	0.01
Cristales de ácido úrico (núm. en 6.6 μL^{\dagger})/pH	-0.06	0.20	0.00

*Los resultados del análisis por grupos, por separado fueron similares, [†]volumen de la cámara de conteo.

Como puede observarse en el cuadro II, la calciuria, uricosuria y el pH urinarios difirieron entre los grupos de estudio, sin embargo, el número de cristales fue igual en ambos grupos, pudiéndose apreciar que la variación en el número de cristales, en los sujetos de estudio, es muy amplia. Las muestras de control empleadas en el procedimiento sólo tienen cristales de cistina, por lo que no pudieron servir de apoyo en la reproducibilidad de los controles en relación con los COxCa y CAU; sin embargo, el conteo de los cristales por un mismo analista, en una cámara con volumen y área definidos, así como la identificación de los mismos de acuerdo a la reacción con NaOH o HCl, controló los errores en el procedimiento analítico. Por otra parte un estudio de prevalencia de litiasis urinaria a nivel estatal,¹⁸ demostró que el 5.5% de la población yucateca padece de este problema y que, a mayor edad la prevalencia se incrementa hasta un 11%, de manera que la variabilidad en el número de COxCa y CAU en los sujetos de estudio podría ser el reflejo de una enfermedad metabólica endémica en Yucatán.

Con respecto al pH, el 75.5% de los sujetos estudiados tuvieron pH < 6.0; en este sentido, diversos autores refieren que los cristales de ácido úrico se observan con mayor frecuencia en orinas ácidas,⁴ sin embargo, en este estudio no se pudo establecer esta relación (Cuadro III). Así mismo, aunque la relación entre el pH y COxCa fue significativa ($p < 0.05$), la r² muestra que sólo el 1% de los cristales de oxalato de calcio están relacionados con el pH.

Por otro lado, la correlación entre la calciuria (mg/dL) y el número de cristales de COxCa muestra que el 31% de estos cristales está relacionado con la concentración de calcio. Al respecto se describe que la ingesta de ciertos alimentos ricos en oxalatos como rábanos, tomates, espárragos, etc., pueden favorecer la precipitación de los cristales de oxalato de calcio,⁴ de modo que la cantidad de oxalatos también se ha visto asociada con la presencia de COxCa, sin embargo, la dieta de los pacientes estudiados no fue controlada y el oxalato urinario no fue medido, de manera que es factible la influencia de estos factores en el porcentaje restante de COxCa no relacionado con la calciuria. Por su parte, el número de CAU y la uricosuria no mostró relación entre las variables. Así mismo, un estudio efectuado en neonatos determinó que no hay asociación entre CAU y la uricosuria, y que el pH se asoció al 16% de los CAU;¹⁹ esto último difiere de lo observado en adultos y apoyan lo referido por Batinik y cols. (2000)²⁰ quienes reportan que la formación de cristales depende del equilibrio entre las sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización (calcio, oxalato de calcio, mag-

nesio, citratos, glicosaminoglicanos, etc.) más que de la alteración de una sola sustancia.

Por lo anterior, aunque el estudio de la cristaluria es un método útil para evaluar la gravedad de la nefrolitiasis y la eficacia de diferentes medicamentos,¹⁶ de acuerdo a los resultados encontrados, se puede concluir que los cristales de oxalato de calcio no se relacionan con el pH urinario y sólo un tercio se relaciona con la calciuria; y por el contrario, el ácido úrico urinario y el pH, por sí solos, no se relacionan con el número de cristales de ácido úrico, de manera que la utilidad del estudio de los cristales del sedimento urinario como orientación para conocer una alteración metabólica de fondo aún debe ser investigada; más aún en esta zona, donde existen reportes que demuestran que la litiasis urinaria es un problema de salud en el estado,¹⁸ que la hiperuricosuria está presente desde edad temprana¹⁹ y que la urolitiasis en niños es la segunda causa de consulta por enfermedad renal en Yucatán.²¹

REFERENCIAS

1. Bradley M, Schumann B. Estudio de la orina. En: Bernard J, Threlate G. (eds). *Diagnóstico y tratamiento clínicos por laboratorio*. 4^a ed. España: Salvat Editores; 1992: 471-568.
2. Argeri N. El análisis de rutina de la orina. Fundamentos, interpretación de técnicas de las principales pruebas de laboratorio. En: Fishbach F (ed). *Manual de pruebas diagnósticas*. 5^a ed. México: Mc Graw-Hill; 1997: 25-80.
3. Iovine E, Selva A. Orina y pruebas funcionales renales. En: Iovine E, Selva A. (eds) *El laboratorio en la clínica*. 2^a ed. Argentina: Panamericana; 1975: 249-313.
4. Graff LS. *Análisis de orina*. Argentina: Panamericana; 1983: 70-90.
5. Peña JC. Litiasis urinaria. En: Peña JC (ed). *Nefrología clínica*. México: Méndez Oteo; 1985: 393-420.
6. Robles J, Armas C. Various epidemiological aspects of hyperuricemia and gout in Mexico: incidence and the cardiovascular risk factor. *Arch Inst Cardiol Mex* 1978; 48: 1121-41.
7. Low RK, Stoller ML. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 135-48.
8. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-1654.
9. Argeri N. Los cálculos urinarios. En: Fishbach F (ed). *Manual de pruebas diagnósticas*. 5^a ed. México: Mc Graw-Hill; 1997: 133-140.
10. Nelson J, Moxness K, Jensen M, Gastineau C (eds). Dietética y nutrición. *Manual de la clínica Mayo*. 7^o ed. México: Harcourt Brace; 1996: 331-357.
11. Fogazzi GB. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 379-387.
12. Hulley S, Cummings S: *Diseño de la investigación clínica*. España: Doyma; 1993: 234.
13. Daudon M, Jungers P, Lancour B. Clinical value of crystalluria study. *Ann Biol Clin* 2004; 62: 379-393.

14. Coe FL, Strauss AL, Tembe V, Le Dun S. Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1980; 17: 662-668.
15. Kaid-Omar Z, Daudon M, Attar A, Semmoud A, Lacour B, Addou A. Correlations between crystalluria and composition of calculi. *Prog Urol* 1999; 9: 633-641.
16. Moesch C, Charmes JP, Bouthier F, Leroux-Robert C. Calcium oxalate crystalluria in elderly patients and treatment with naftidrofuryl oxalate. *Age Ageing* 1995; 24: 464-467.
17. Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Sánchez-Valladares R, Borges-Rivero M, Pardio-Marín JR, Tello J, et al. Examen general de orina en recién nacidos sanos. *Bioquímica* 2001; 26: 90-94.
18. Medina-Escobedo M, Zaidi M, Real-de León E, Orozco-Rivadeneyra S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Pública Mex* 2002; 44: 541-545.
19. Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Cisneros-Martínez E, Medina-Escobedo C, Gala-Trujano E. Cristaluria por ácido úrico en recién nacidos, su relación con la uricosuria y el pH. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60: 591-596.
20. Batinik D, Milosevic D, Blau N, Konjevoda P, Stambuk N, Barbarie V, et al. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in estimation of risk of urolithiasis. *J Ches Inf Comput Sci* 2000; 40: 607-610.
21. Medina-Escobedo M, Medina-Escobedo C, Martín-Sobranis G. Frecuencia de las enfermedades del sistema urinario en niños atendidos en un Hospital General en Yucatán, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004; 61: 482-488.

