

Evaluación de factores de riesgo litogénico en neonatos sanos

Martha Medina-Escobedo,^{***} Salha Villanueva-Jorge,^{**} Miguel Salazar-Canul,^{**} Carolina Medina-Escobedo,^{***} Alejandra Prado-Cuéllar^{*}

RESUMEN

Antecedentes: La litiasis urinaria (LU) es endémica en Yucatán; en menores de tres años con LU predomina la hiperuricosuria. Observaciones aisladas sugieren aumento en la uricosuria de recién nacidos (RN), por ello es deseable evaluar los factores de riesgo para urolitiasis en RN de Yucatán. **Metodología:** Se estudiaron RN sanos, de término, sin antecedentes perinatales patológicos, alimentados al seno materno. Se determinaron sodio (Na), potasio (K), magnesio (Mg), fósforo (P), ácido úrico (AU) y creatinina (Cr) en suero y orina. En orina se calcularon los índices Ca:Cr, AU:Cr, Mg:Cr, P:Cr y AU:CrFG (excreción de ácido úrico corregido por la filtración glomerular). Se emplea estadística descriptiva para presentar los resultados y *t* de Student como comparativa entre sexos. **Resultados:** Se incluyeron 131 RN con peso de $3,122 \pm 348$ g y talla de 49 ± 2 cm. En suero se obtuvo: Na 146 ± 3 mEq/L, K 4.7 ± 0.3 mEq/L, Mg 1.8 ± 0.2 mg/dL, P 6.2 ± 1.3 mg/dL, AU 5.1 ± 1.0 mg/dL y Cr 0.89 ± 0.18 mg/dL. En orina se obtuvo: Na 32 ± 20 mEq/L, K 41 ± 18 mEq/L y los índices Ca:Cr 0.05 ± 0.08 , Mg:Cr 0.02 ± 0.02 , P:Cr 0.06 ± 0.09 , y AU:CrFG 2.60 ± 1.37 mg/dL. No se observa diferencia estadísticamente significativa entre sexos. **Conclusiones:** La uricosuria en los RN estudiados es mayor a lo referido (1.2 ± 0.2 mg/mL).

Palabras clave: Factores de riesgo, recién nacido, hiperuricosuria, litiasis urinaria.

ABSTRACT

Introduction: Urolithiasis (UL) is endemic in Yucatán, Mexico; in infants with UL the hyperuricosuria is very frequent. Isolate observations suggests an increased in uricosuria of healthy newborns (HNB); by this is necessary to study the risk factors to urolithiasis in HNB from Yucatan. **Methods:** Were studied HNB with 37 to 40 weeks of gestational age, feeding with breast milk, without perinatal pathologic antecedents. We were quantified sodium (Na), potassium (K), magnesium (Mg), phosphorus (P), uric acid (AU) and creatinine (Cr) in serum and urine (U). Results are presented with descriptive statistics and Student *t* test as comparison between sexes. **Results:** One hundred thirty one HNB were included with weight of $3,122 \pm 348$ g and height of 49 ± 2 cm. In serum was observed: Na 146 ± 3 mEq/L, K 4.7 ± 0.3 mEq/L, Mg 1.8 ± 0.2 mg/dL, P 6.2 ± 1.3 mg/dL, AU 5.1 ± 1.0 mg/dL and Cr 0.89 ± 0.18 mg/dL. In urine: NaU 32 ± 20 mEq/L, KU 41 ± 18 mEq/L, and was calculated urinary indexes Ca:Cr 0.05 ± 0.08 , Mg:Cr 0.02 ± 0.02 , P:Cr 0.06 ± 0.09 and uricosuria corrected with glomerular filtration 2.60 ± 1.37 mg/mL. Not significant difference was observed between sexes. **Conclusions:** Uricosuria is greater than the referred, must be a risk factor to UL at the future.

Key words: Risk factors, newborns, hyperuricosuria, urolithiasis.

* División de Pediatría, Hospital General "Agustín O'Horán", Servicios de Salud de Yucatán.

** Laboratorio de Investigación, Hospital General "Agustín O'Horán", Servicios de Salud de Yucatán.

*** Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este proyecto fue financiado por la Fundación Mexicana para la Salud Capítulo Peninsular A.C.

Correspondencia:

Dra. Martha Medina Escobedo

Departamento de Investigación, Hospital General O'Horán, SSY. Av. Itzáes por Jacinto Canek s/n, Col. Centro. 97000. Fax: (01 999) 9283629. E-mail: marthamedinaescobedo@hotmail.com

Recibido: 18-03-2008

Aceptado: 13-09-2008

INTRODUCCIÓN

El riñón sustituye a la placenta como órgano principal de la homeostasis en el recién nacido; regula el equilibrio hidroelectrolítico y elimina varios productos de desecho, los cuales pueden ser tóxicos.¹

Durante el desarrollo fetal se originan en el cordón nefrónico mesodérmico tres pares de sistemas excretores renales y bilaterales del feto. Aparecen en secuencia y se superponen uno con otro. Los dos primeros, pronefros (inicial) y mesonefros (medio) son transitorios, y preceden al tercero, metanefros el cual constituye la última etapa del desarrollo del riñón humano.²

La evaluación de la función renal durante la etapa neonatal debe considerar las características propias de la fisiología renal del recién nacido. La maduración renal es un proceso complejo y en el ser humano se prolonga hasta después del nacimiento. Los cambios anatómicos y funcionales de los riñones durante el desarrollo influyen mucho en la capacidad del recién nacido para enfrentar las condiciones metabólicas de su ambiente. Desde el punto de vista clínico, la función renal se manifiesta por la capacidad para conservar el equilibrio hidroelectrolítico y eliminar productos de desecho que pueden ser nocivos; los cambios del flujo sanguíneo renal (FSG), de la filtración glomerular (FG) y de las funciones tubulares, afectan de manera notable dicha capacidad.^{2,3}

La filtración glomerular se inicia de la undécima a la duodécima semanas de gestación (SDG) y presentan pequeñas modificaciones hasta la semana 34, a partir de la cual se produce un aumento rápido no lineal de 2 mL/h.³

La presencia de orina y el volumen urinario son los parámetros para evaluar la función renal en el neonato; la tercera parte de los neonatos orinan en el momento o poco después de nacer; antes de 24 horas el 93% vacía la vejiga y el 99% lo hace antes de 48 horas. A veces la formación de orina disminuye o sufre retrasos, la causa más frecuente es la mala irrigación renal. No obstante si ésta parece adecuada (1 a 3 mL/kg/h), el retraso de la micción quizá se deba a fallas en la formación de la orina causadas por anomalías intrínsecas del riñón o por obstáculos al flujo de la orina.⁴

La función renal del recién nacido se caracteriza por un desequilibrio glomérulo tubular que favorece la uricosuria, fosfaturia, glucosuria y poca capacidad para la excreción del exceso de sodio.^{4,5}

Un indicador muy confiable de la filtración glomerular en el neonato es la creatinina sérica, la cual

se encuentra elevada al nacer, reflejo de su concentración en la sangre materna, posteriormente la creatinina disminuye en forma progresiva hasta alcanzar valores de 0.4 ± 0.002 mg/dL al quinto día de vida extrauterina en los recién nacidos de término. Por otra parte la uricosuria y la excreción fraccionada de ácido úrico están más aumentadas cuanto menor es la edad gestacional; mientras que en situaciones de hipoxia, asfixia y sufrimiento respiratorio la uricemia aumenta más.⁶

La litiasis urinaria en niños es un padecimiento cosmopolita cuya prevalencia e incidencia varía de acuerdo a la región geográfica: en el Reino Unido se reporta una incidencia de litiasis de 10 a 12 casos/año; en el Hospital Johns Hopkins se reportan 5.4 casos/año;⁷ en México, en el Hospital de Iztapalapa se reportan 17 casos/año.⁸ Estos datos contrastan con lo observado en el estado de Yucatán donde la incidencia es mayor con 27 casos/año.⁹ No se cuenta con reportes con datos más precisos sobre la incidencia.

Entre las causas predisponentes para litiasis urinaria se menciona a las alteraciones metabólicas como las responsables del mayor número de las urolitiasis en pediatría, porcentaje que varía de acuerdo a la población estudiada (44-90%),¹⁰ entre éstas se menciona la hipercalcemia y la hiperexcreción de ácido úrico como las más frecuentes, ocupando este último el 2% de las alteraciones metabólicas en niños con litiasis urinaria.¹¹ El aumento de la excreción renal de calcio está implicado en la formación de cálculos por saturar la capacidad de dilución renal y el ácido úrico; al ser poco soluble al pH urinario habitual, precipita con facilidad cuando su excreción está por encima de los límites considerados como normales.^{12,13}

Para evaluar la presencia de alteraciones metabólicas debe determinarse la excreción urinaria de los analitos que intervienen en la génesis de los cálculos; debido a la dificultad para efectuar colecciones urinarias de 24 h en recién nacidos y dado que se ha podido establecer una buena correlación entre el cociente analito urinario/creatinina urinaria, de muestras aisladas de orina y la excreción absoluta del mismo analito en orina de 24 horas, se recurre a la determinación de estos cocientes o índices para evaluar los factores de riesgo litogénico de esta población.¹⁴

En Yucatán, México, se refiere un incremento en la incidencia de litiasis urinaria en los menores de tres años de edad, población donde la hiperuricosuria es la alteración metabólica principal;¹⁵ situación que se ha observado como hallazgo constante en los recién nacidos,¹⁶ por lo que se considera podría influir en la presencia de la enfermedad.

Por la frecuencia de litiasis urinaria en los niños de Yucatán, en quienes se ha observado como alteración principal la elevada excreción de ácido úrico por orina, se consideró pertinente el estudio de los factores de riesgo para urolitiasis en los recién nacidos de esta población.

METODOLOGÍA

Con el propósito de evaluar los factores de riesgo litogénico, se realizó un estudio descriptivo en recién nacidos sanos de término (RNST) ingresados al Servicio de Alojamiento Conjunto del Hospital General "Agustín O'Horán" de los Servicios de Salud de Yucatán. Se incluyeron a los alimentados de manera exclusiva con leche materna y sin antecedentes perinatales patológicos. No se incluyeron pacientes con malformaciones congénitas, o datos clínicos de enfermedad alguna y aquéllos cuyas madres tuvieran algún problema clínico añadido.

Previa autorización por el Comité de Ética (registro No. CIE 040-1-04) y la obtención de la firma del consentimiento informado, se obtuvo una muestra de sangre y una muestra de orina aleatoria en todos los RNSTs incluidos en el transcurso de las primeras 24 horas de vida extrauterina; se eliminaron a aquéllos con muestras de sangre reportadas como hemolizadas o con creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL, o tuvieran muestras de orina contaminadas o con presencia de hemoglobina y/o proteínas en el examen de orina. Se contempló un tamaño de muestra mínimo de 120 neonatos, considerando el número deseable para establecer valores de referencia.¹⁷

Las muestras se procesaron en el Departamento de Metabolismo Mineral del Laboratorio de Investigación del Hospital sede del estudio; en suero (S) y orina (O) se determinaron creatinina (Cr), sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg) y ácido úrico (AU). Con los parámetros medidos en orina se calcularon los índices urinarios calcio:creatinina (Ca:Cr), fósforo:creatinina (P:Cr), magnesio:creatinina (Mg:Cr) y ácido úrico:creatinina corregido por la filtración glomerular (AU:CrFG) mediante la fórmula:

$$\frac{(AUO)(CrS)}{CrO}$$

El sodio y potasio se determinaron en un equipo de ion selectivo Nova1 (Biomedical, EU); las determinaciones restantes se efectuaron en un equipo automatizado para química clínica BTS 370 Plus (Biosys-

tems, España) con reactivos de la misma marca. El control de calidad interno se llevó a cabo con "sueños" y "orinas" control marca Bio-Rad (EU).

Los datos se capturaron en una base de datos SPSS versión 11.5 para Windows. En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y prueba de *t* de Student para comparar las medias entre niños y niñas de los parámetros estudiados. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 165 pacientes, de ellos sólo se incluyeron 131. Cincuenta y seis (43.2%) del sexo masculino y 75 (56.8%) del femenino; los demás se eliminaron por observarse creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL y/o alteraciones en el examen de orina (proteinuria, hematuria, etc.). La calificación de Apgar osciló entre 8 y 10 en todos los casos, lo que significa que ninguno de los pacientes tuvo datos clínicos de asfisia o complicación perinatal; el apoyo médico proporcionado al momento de nacer fue, aspirado gentil y secado, con lo que se obtuvo llanto enérgico; ningún paciente cursó con deterioro de las condiciones generales antes o al momento de incluirlo en el estudio. En el *cuadro 1* se incluyeron los datos generales de la población de estudio y los resultados (estadística descriptiva) de las determinaciones de las variables de interés. En el *cuadro 2* se incluyó el análisis comparativo de los parámetros de estudio entre niños y niñas.

DISCUSIÓN

En Yucatán la litiasis renal es un problema de salud, como referencia se observa un paciente pediátrico con litiasis urinaria por cada 85 ingresos en el Hospital General que atiende a población abierta, diferente a lo reportado por otros autores (un ingreso de litiasis urinaria por cada 7,000 pacientes pediátricos hospitalizados).⁷

Otros autores refieren que en un 90% los cálculos son secundarios a hipercalcemia.⁵ El problema en nuestro medio es grave, inclusive han llegado lactantes menores con retención urinaria y/o insuficiencia renal aguda secundaria a litiasis urinaria al Servicio de Urgencias del Hospital General O'Horán.¹⁸

En este estudio se observó que los valores de sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio séricos de los recién nacidos incluidos, fueron similares a lo referido en la literatura, por encontrarse dentro de los rangos reportados; así mismo, la media del valor de creatinina y ácido úrico séricos obtenidos concuer-

Cuadro I. Descripción de las variables generales y las variables de interés en los recién nacidos incluidos en el estudio (n = 131).

Parámetro	Mínimo	Máximo	Media ± DS
Peso (g)	2,500	3,940	3,122 ± 348
Talla (cm)	44	55	49 ± 2
Creatinina sérica (mg/dL)	0.40	1.45	0.89 ± 0.18
Edad gestacional (semanas)	37	40	39 ± 0.8
Sodio sérico (mEq/L)	136	154	146 ± 3
Potasio sérico (mEq/L)	3.5	5.5	4.7 ± 0.3
Calcio sérico (mEq/L)	7.4	10.9	9.1 ± 0.6
Magnesio sérico (mg/dL)	1.3	2.9	1.8 ± 0.2
Fósforo sérico (mg/dL)	1.8	9.6	6.2 ± 1.3
Ác. úrico sérico (mg/dL)	2.8	8.8	5.1 ± 1.0
Sodio urinario (mEq/L)	2	125	32 ± 20
Potasio urinario (mEq/L)	12	91	41 ± 18
Calcio: Creatinina en orina	0.00	0.68	0.05 ± 0.08
Fósforo: Creatinina en orina	0.00	0.64	0.06 ± 0.09
Magnesio: Creatinina en orina	0.00	0.13	0.02 ± 0.02
AuCrFG (mg/dL FG)	0.51	11.16	2.60 ± 1.37

DS = desviación estándar; AuCrFG = ácido úrico: creatinina corregido por la filtración glomerular.

Cuadro II. Descripción de la población según sexo. Los resultados muestran media ± desviación estándar.

Parámetro	Masculino (n = 56)	Femenino (n = 75)	p*
Peso (g)	3,151 ± 393	3,100 ± 310	0.41
Talla (cm)	49 ± 2	49 ± 1	0.65
Edad gestacional (semanas)	39 ± 0.8	39 ± 0.7	0.38
Creatinina sérica (mg/dL)	0.92 ± 0.15	0.88 ± 0.21	0.22
Sodio sérico (mEq/L)	146 ± 3	146 ± 3	0.84
Potasio sérico (mEq/L)	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.3	0.52
Calcio sérico (mEq/L)	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.6	0.71
Magnesio sérico (mg/dL)	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.2	0.28
Fósforo sérico (mg/dL)	6.1 ± 1.2	6.2 ± 1.5	0.82
Ác. úrico sérico (mg/dL)	5.3 ± 1.0	5.0 ± 0.9	0.07
Sodio urinario (mEq/L)	36 ± 24	29 ± 16	0.06
Potasio urinario (mEq/L)	40 ± 18	42 ± 18	0.65
Calcio: creatinina en orina	0.06 ± 0.11	0.03 ± 0.05	0.10
Fósforo: creatinina en orina	0.08 ± 0.11	0.04 ± 0.05	0.03
Magnesio: creatinina en orina	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.49
AuCrFG (mg/dLFG)	2.87 ± 1.7	2.4 ± 0.9	0.28

AuCrFG = ácido úrico: creatinina corregido por la filtración glomerular.

*Prueba de t para comparación de medias de muestras independientes.

dan con lo ya publicado (0.9 mg/dL y de 5.1 mg/dL respectivamente).^{2,3}

Con respecto a los índices urinarios Ca:Cr y Mg:Cr hay concordancia con lo ya descrito.¹⁴ No se cuenta o existen antecedentes de los valores de P:Cr en orina de recién nacidos, de manera que no hubo un parámetro contra el cual efectuar una comparación.

Por el contrario, la excreción de ácido úrico medida como la uricosuria corregida por la filtración glomerular tuvo un valor promedio de 2.60 ± 1.37 mg/

dL lo cual difirió de manera notable de los valores que reporta la literatura (1.2 ± 0.2 mg/dL).¹⁴ Estos resultados confirmaron las observaciones previas en los recién nacidos sanos de Yucatán, en quienes la uricosuria estuvo por arriba de lo referido (2.63 ± 1.05 mg/mL), sin relación con la uricemia materna y sin diferencias al comparar la uricosuria, por grupos de acuerdo a la vía de obtención (parto o cesárea).¹⁹ Esta situación es importante ya que se menciona que la uricosuria puede emplearse como un marcador de

asfisia neonatal;²⁰ los hallazgos sugirieron que en la población de estudio esta recomendación no fue válida. Los resultados de este estudio fueron relevantes debido a que el 57% de los menores de tres años de edad con litiasis urinaria en Yucatán, tuvieron hiperuricosuria;¹⁴ si se considera que el centro de nucleación de los cálculos es de ácido úrico,²¹ por lo que podría ser un factor predisponente para la aparición de la enfermedad, aunado a los otros factores que influyen para la formación de los cálculos urinarios, como es el caso de los factores nutricionales, hereditarios, ambientales, etc.²²

Al hacer la comparación de los resultados entre niños y niñas, se observó que los valores de potasio sérico fueron diferentes, sin embargo su repercusión clínica es cuestionable, ya que los intervalos estuvieron dentro de lo reportado como normal; sodio y potasio en orina no mostraron diferencia.

En cuanto a los índices urinarios P:Cr y AUCrFG ambos tuvieron diferencia estadística significativa ($p < 0.05$), al comparar los grupos por sexo. Se refiere que para la formación de los cristales debe haber un desequilibrio en la concentración de los factores promotores e inhibidores de la cristalización más que de la alteración de una sola sustancia;²³ se desconoce si las diferencias observadas en la excreción de fósforo tienen alguna repercusión clínica a largo plazo en los niños; sin embargo, un estudio efectuado en pacientes con hipercalcemia idiopática muestra excreción aumentada de fósforo urinario, lo que induce la activación de la 1-25-dihidroxi vitamina D, sugiriendo una relación entre calcio y fósforo en la génesis de la enfermedad;²⁴ en tanto, la excreción de ácido úrico es relevante para la formación de cálculos urinarios.¹² Llama la atención que la excreción de ambos analitos fue mayor en los varones, lo que podría justificar la tendencia a un mayor número de casos de litiasis urinaria en ellos.⁹

Estas observaciones apoyan la necesidad de otros estudios prospectivos, enfocados a la búsqueda de las causas que ocasionan la elevada excreción de ácido úrico en los recién nacidos de nuestro medio y al estudio de otros factores de riesgo posibles como la fosfatemia que permitirán la detección oportuna de sujetos en riesgo de padecer litiasis urinaria, el diseño de programas preventivos y a largo plazo la disminución de la enfermedad en los niños con este padecimiento.

REFERENCIAS

- Jenik A, Ramírez J, Ferraris J. Función renal en el recién nacido. En: Ceriani, Cernadas (eds). *Neonatología práctica*. 3a ed. México: Panamericana; 1999. p. 423-33.
- Rodríguez J, Vallo A. Función renal y su estudio y maduración del riñón neonatal. En: Gordillo-Paniagua G. (ed). *Nefrología pediátrica*. 2a ed. España: Mosby; 1995. p. 27-66.
- Lowell RK. Función renal en el feto y en el recién nacido. En: Lowell RK (ed). *Cirugía urológica pediátrica*. España: Interamericana; 1992. p. 59-66.
- Guignard J. Función renal en el neonato. En: Fine R (ed). *Nefrología pediátrica*. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. México: Interamericana; 1992. p. 753-76.
- Cattini H, Schor N. Nefrolitiasis e hipercalcemia. En: Gordillo Paniagua G. (ed). *Nefrología pediátrica*. 2a ed. España: Mosby; 1995. p. 313-6.
- Jones D, Chesney R. Desarrollo de la función tubular: Función y enfermedad renales. *Clín Perinatol*. 1992; 1: 33-57.
- Polinsky M, Kaiser B, Baluarte J. Urolitiasis en la infancia. *Clin Ped Norteam*. 1987; 3: 731-58.
- García C, Aranalde J, Romero F, García R, Sandoval R, Correa C. Litiasis urinaria en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1973; 30: 681-712.
- Medina-Escobedo M, Medina-Escobedo C, Martín-Soberanis 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: 482-8.
- Langman C, Moore E. Pediatric urolithiasis. En: Chester E (ed). *Pediatric kidney disease*. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1992. p. 2005-14.
- Coward R, Peters C, Duffy P, Corry D, Kellett M, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 962-5.
- Baldree LA, Stapleton B. Metabolismo del ácido úrico en niños. *Clin Ped Nort Am*. 1990; 2: 409-39.
- Stapleton FB. Hypercalcemia in children with urolithiasis. *Am J Dis Child*. 1982; 41: 675-8.
- Fons J, Peris A, Hervás A, Ferrando S, Núñez F. Estudio de la función renal en el recién nacido. Disponible en: http://www.aeped.es/protocolo/nefro/6_función-renal-rn.pdf. Consultado el 16/02/07.
- Medina-Escobedo M, Medina-Escobedo C, Martín-Soberanis G, Villanueva-Jorge S, Hernández-Flota A. Litiasis urinaria en lactantes. Seguimiento a cuatro años. *Rev Med IMSS*. 2008; 46: 195-200.
- 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: 591-6.
- Cañedo L. Tamaño de la muestra. Cañedo L. (ed). *Investigación Clínica*. México; Interamericana: 1987. p. 171 -83.
- Medina-Escobedo M, León-Burgos V, Duarte y Améndola A, Villanueva-Jorge S. Insuficiencia renal secundaria a litiasis urinaria en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006; 63: 395-401.
- Medina-Escobedo M, Sánchez-Buenfil G, Villanueva-Jorge S, Medina-Escobedo C, Gala-Trujano E. Uricosuria neonatal, su relación con la uricemia materna. *Acta Pediatr Mex*. 2007; 28: 248-52.
- Erdag GC, Vitriñel A. Can urinary uric acid/creatinine ratio be used has an additional marker for neonatal asphyxia? *Int Ped*. 2004; 19: 217-9.
- Fleish H. Mechanisms of stone formation: role of promoters and inhibitors, En: Danielson B. (ed). *Proceedings of the symposium on urolithiasis*. Suiza: Wellcome; 1979. p. 53-66.
- Areses-Trápote R, Urbieto-Garagorri M, Ubetagoyena-Arrieta M, Mingo-Monge T, Urruebarrena-Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. *Anales Pediatr*. 2004; 61: 418-27.

23. Batinik D, Milosevic D, Blau N, Konjevoda P, Stambuk N, Barbarie W, et al. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in estimation of risk of urolithiasis. *J Ches Inf Comput Sci.* 2000; 40: 607-10.
24. Williams CP, Child DF, Hudson PR, De Soysa L, Davies GK, Davies MG, et al. Inappropriate phosphate excretion in idiopathic hipercalciuria: the key to a common cause and future treatment? *J Clin Pathol.* 1996; 49: 881-8.