Arch. Esp. de Urol., 54, 9 (1.047-1.054), 2001

Efecto de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica.

ANTONIO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ[1], MIGUEL ARRABAL MARTÍN[2], MARÍA JOSÉ GARCÍA RUIZ[3], TOMÁS DE HARO MUÑOZ[4] Y ARMANDO ZULUAGA GÓMEZ[2].

[1]Servicio de Urología. [3]Servicio de Farmacia Hospitalaria. [4]Servicio de Análisis Clínicos. Hospital "San Juan de la Cruz". Úbeda. Jaén. España.
[2]Servicio de Urología. Hospital Universitario "San Cecilio". Granada. España.

Resumen.- *OBJETIVO: Valorar el papel de las Tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica recidivante. Atendiendo a la acción hipocalciúrica que éste fármaco presenta.*

MÉTODOS: Se realiza un estudio prospectivo del tipo "antes-después" con un seguimiento de tres años, en 150 pacientes de litiasis cálcica recurrente. Distribuyéndose los pacientes en tres grupos: A) sin tratamiento, B) con tratamiento Tiazidico a dosis de 50 mg diarios y C) con tratamiento Tiazídico añadiendo citrato potásico. Los grupos sometidos a tratamiento médico fueron asignados de manera aleatoria. A los pacientes se les realizaron periódicamente controles analíticos y radiológicos.

RESULTADOS: Se obtienen excelentes resultados con el tratamiento tiazídico en relación con dos aspectos fundamentales: recidiva litiásica y modificación de la litiasis residual, con respecto a los pacientes del Grupo A que no fueron sometidos a tratamiento. El trastorno metabólico que se encontró con más frecuencia en el estudio metabólico fue la hipercalciuria absortiva tipo I, hallándose un trastorno metabólico único en la mayoría de los pacientes. Los efectos secundarios del medicamento no fueron en general relevantes.

CONCLUSIONES: Las Tiazidas deben considerarse tratamiento de primera línea en las hipercalciurias absortivas y excretoras. Creemos que en pacientes no seleccionados con litiasis cálcica pueden jugar un papel eficaz en la profilaxis de las mismas. Es importante tener en cuenta los posibles efectos secundarios del medicamento, valorando la suplementación con citrato potásico para la hipocitraturia inducida por tiazidas.

Palabras clave: *Tiazidas. Litiasis renal cálcica.*

Summary.- *OBJECTIVE: To analyze the role of thiazide therapy in the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis, considering the hypocalciuric action of this drug.*

METHODS: A prospective study before and after treatment, with a 3-year follow-up, was carried out on 150 patients with recurrent calcium renal stone. The patients were divided into three groups: (A) no treatment, (B) treatment with thiazide 50 mg/day and (C) treatment with thiazide and potassium citrate. The treated groups were randomly assigned to the treatment arms. Control analytical tests and radiological assessments were performed regularly.

RESULTS: Excellent results were achieved with thiazide therapy in regard to stone recurrence and changes in residual stone in comparison to the group of untreated patients (group A). The most common metabolic disorder was absorptive hypercalciuria type I. Most of the patients showed a single metabolic disorder. The side effects were generally not relevant.

Correspondencia
Antonio Fernández Rodríguez
C/ Abén-Humeya
Edificio Zurbarán, Esc. A 2º C
Granada. España.

CONCLUSIONS: Thiazides should be considered as the first line of treatment in absorptive and excretory hypercalciuria. We believe that in unselected patients with calcium stone, thiazide therapy can be effective in its prevention. It is important to take into account the possible side effects of the drug and supplementation with potassium citrate for thiazide-induced hypocitraturia.

Keywords: *Thiazide. Calcium nephrolithiasis.*

INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de la enfermedad litiásica continúan siendo altas en nuestro país a pesar de la aparición, desarrollo y generalización de alternativas en el tratamiento de la litiasis urinaria (litotricia, técnicas endourológicas). La litiasis urinaria presenta en España una prevalencia del 4,16%, con una incidencia del 0,27%, luego se calcula que existen 1.657.676 pacientes litiásicos y unos 107.602 casos nuevos al año (1).

Este hecho, sin embargo, no ha logrado desplazar ni hacer perder valor al estudio de las causas que justifican la aparición de cálculos y a los mecanismos correctores que dan valor y vigencia al tratamiento médico de la litiasis (2).

En el pasado, el tratamiento médico quedaba reducido a una quimiolitolisis sistémica por vía oral, en el momento actual disponemos de abundantes conocimientos fisiopatológicos sobre litogénesis y de un armamentario terapéutico que si es utilizado de manera racional puede evitar un gran porcentaje de recidivas y puede disminuir en no pocas ocasiones la frecuencia y la intensidad de las mismas.

La litiasis urinaria es una afectación que puede llegar a recidivar en un 80% de los casos en el transcurso de la vida (3). Muchos pacientes además presentan al menos una alteración identificable con repercusión posterior y que puede ser corregida (4).

Los diuréticos tiazídicos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento médico de la litiasis cálcica hipercalciúrica. La principal razón para este tratamiento es la capacidad de este diurético para reducir la excreción renal de calcio por un incremento del mismo en el túbulo distal. Por otro lado el agotamiento del volumen extracelular inducido por las tiazidas aumenta la reabsorción de sodio y calcio en el túbulo proximal incrementando la acción hipocalciúrica señalada. Otro efecto bioquímico que producen las tiazidas para justificar su utilización incluye la reducción de excreción de oxalatos y el incremento en la excreción de ciertos inhibidores de la cristalización de sales cálcicas (pirofosfatos, magnesio, cinc.). Sin embargo su uso prolongado, puede ocasionalmente, originar una serie de efectos adversos como: hipotensión ortostática, hipocaliemia, hipercalcemia e hiperuricemia y en ocasiones hipocitraturia (5).

Con este trabajo pretendemos demostrar la eficacia de las tiazidas en la profilaxis de la litiasis cálcica, reduciendo la incidencia de formación de cálculos y el crecimiento de los ya existentes en pacientes no seleccionados con cálculos cálcicos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Pacientes

Hemos realizado en nuestro hospital un estudio prospectivo de 36 meses en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante.

Los criterios de selección aplicados para este estudio fueron:

- Pacientes de ambos sexos entre 18 y 65 años.
- Pacientes con al menos un episodio de clínica por litiasis cálcica en los últimos dos años y que se había solucionado por: expulsión espontánea, Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque (LEOC) o por cirugía.
- Consideramos litiasis renal cálcica, aquella que contenía un 50% o más de oxalato cálcico y/o fosfato cálcico.

Como criterios de exclusión hemos considerado:

- Alteraciones congénitas o adquiridas de la vía excretora que provocaran dilatación de la vía excretora y que condicionan el éxtasis urinario y la infección, constituyendo un factor favorecedor en la formación de un cálculo.
- Hiperparatiroidismos primarios, hipercalciurias resortivas.
- Litiasis infecciosa y cistinurias.

En este estudio han sido evaluados 150 pacientes de ambos sexos con un episodio litiásico, al menos, en los últimos 24 meses y que habría requerido o no, inter-

vención urológica para su resolución. (LEOC, cirugía o expulsión espontánea del cálculo). Con un seguimiento de 3 años.

Previo a este estudio se les sometió a Estudio Metabólico Urinario (E.M.U.), Urografía Intravenosa (U.I.V.) y análisis cristalográfico del cálculo y/o "arenillas".

Veinte voluntarios sanos fueron evaluados mediante E.M.U. en condiciones basales, a fin de determinar los parámetros séricos y urinarios normales.

Los pacientes, 150 en total, se distribuyen en tres grupos (A, B, C):

Grupo A: Sin tratamiento.

Constituido por 50 pacientes de litiasis renal cálcica, subdivididos en A_1 y A_2:

A_1: 25 sin litiasis residual

A_2: 25 con litiasis residual.

Grupo B: Tratados con tiazidas, 50 mg/día.

Constituido por 50 pacientes de litiasis renal cálcica, subdivididos en B_1 y B_2:

B_1: 25 sin litiasis residual.

B_2: 25 con litiasis residual.

Grupo C: Tratados con tiazidas (50 mg/día) y citrato potásico (20 mEq/día)

Constituido por 50 pacientes de litiasis renal cálcica, subdivididos en C_1 y C_2:

C_1: 25 sin litiasis residual.

C_2: 25 con litiasis residual.

Los pacientes se asignan de forma aleatoria a cada grupo, y en el momento de su inclusión recibieron instrucciones sobre la toma de la medicación y fueron advertidos sobre los posibles efectos adversos de las tiazidas. Todos fueron evaluados de manera ambulatoria, dando su conformidad por escrito para participar en el estudio.

En todos los pacientes se realiza antes de iniciar el tratamiento, EMU, Radiografía Simple de Aparato Urinario con U.I.V. y/o Ecografía.

En los tres años de seguimiento se incluyen controles bioquímicos a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses y Rx simple de aparato urinario a los 6,12, 18, 24, 30, y 36 meses. (Tabla I).

Métodos

Para la evaluación del EMU se empleó un programa experto de archivo de protocolo que recoge datos séricos y urinarios con lo que podría calcularse de forma instantánea y automática una serie de indicadores que una vez recalculados todos los índices ofrece una ayuda diagnóstica que puede ser:

Hipercalciuria: Absortiva, excretora y resortiva. Hiperoxaluria: Absortiva, endógena o renal. Hiperuricosuria: Endógena, enterorrenal. Hipocitraturia. Hipomagnesuria. Acidosis Tubular Renal. Litiasis Infecciosa.

Como fichero para almacenar los datos clínicos, seguimiento y evolución de los pacientes litiásicos se empleó el programa informático DBLITOS, el cual almacena y suministra información sobre la historia clínica del paciente, tratamiento médico, tamaño, número, localización y características radiológicas de los cálculos.

TABLA I

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

	Rx. Simple	Bioq. sérica	Anal.Orina	EMU
3 meses	-	+	-	-
6 meses	+	+	+	-
12 meses	+	-	-	+
18 meses	+	+	+	-
24 meses	+	-	-	+
30 meses	+	+	+	-
36 meses	+	-	-	+

TABLA II

RESULTADOS GRUPO A

GRUPO A: SIN TTO	TRATAMIENTO		RECIDIVA LTS		CRECIMIENTO LTS RESIDUAL	
A1 N=25	LEOC	22	11	45%	NO	
	CIRUGIA	3				
	EXPULSION	0				
A2 N=25	LEOC	23	9	35%	11	45%
	CIRUGIA	2				
	EXPULSION	0				

En la evaluación estadística de los resultados obtenidos se emplea el programa R-Sigma. Los test estadísticos para analizar los diferentes resultados fueron: para los resultados bioquímicos antes y después del tratamiento en los distintos grupos se empleó la t de Student.

Para comparar los resultados obtenidos entre unos grupos y otros se utilizó el análisis de la varianza y para evaluar el grado de significación entre los distintos grupos se utilizó el test de grupos múltiples de Newman.

RESULTADOS

En relación con la recidiva y crecimiento de la litiasis residual los resultados en los diferentes grupos fueron los siguientes:

GRUPO A: Pacientes sin tratamiento médico

1) Subgrupo A_1 (Sin litiasis residual).

De los 25 pacientes, 11 recidivan (45%), de los cuales 7 precisaron actuación urológica durante el seguimiento.

2) Subgrupo A_2 (Con litiasis residual).

De los 25 pacientes, 9 recidivan (35%), y 11, es decir, el 45%, presentan en el control radiológico realizado, crecimiento de la litiasis residual. Tres, de los 25 pacientes, disminuyeron el tamaño de la litiasis residual y 2 expulsaron el fragmento residual. (TABLA II).

GRUPO B: Pacientes con tratamiento médico con Tiazidas.

1) Subgrupo B_1. (Sin litiasis residual)

De los 25 pacientes, 5 recidivan (20%), precisando

TABLA III

RESULTADOS GRUPO B

GRUPO B: TIAZIDAS	TRATAMIENTO		RECIDIVA LTS		CRECIMIENTO LTS RESIDUAL	
B1 N=25	LEOC	13	5	20%	NO	
	CIRUGIA	1				
	EXPULSION	11				
B2 N=25	LEOC	18	6	25%	8	33%
	CIRUGIA	2				
	EXPULSION	5				

TABLA IV

RESULTADOS GRUPO C

GRUPO C: TZ + Cit K	TRATAMIENTO		RECIDIVA LTS		CRECIMIENTO LTS RESIDUAL	
C1 N=25	LEOC	14	5	20%	NO	
	CIRUGIA	0				
	EXPULSION	11				
C2 N=25	LEOC	13	5	20%	6	25%
	CIRUGIA	1				
	EXPULSION	11				

4 de ellos LEOC para su control.

2) Subgrupo B_2 (Con litiasis residual)

De los 25 pacientes, 6 recidivan (25%), se realiza ureteroscopia en un caso y LEOC en otro durante el periodo de seguimiento, y 7, es decir, el 30% presentan crecimiento de litiasis residual. Dos, de los 25 pacientes, reducen el tamaño de la litiasis residual y tres expulsan los fragmentos residuales. (TABLA III)

GRUPO C: Pacientes con tratamiento médico con Tiazidas y Citrato potásico.

1) Subgrupo C_1 (Sin litiasis residual)

De los 25 pacientes, 5 recidivan (20%), precisando, en un caso, LEOC para su tratamiento.

2) Subgrupo C_2 (Con litiasis residual)

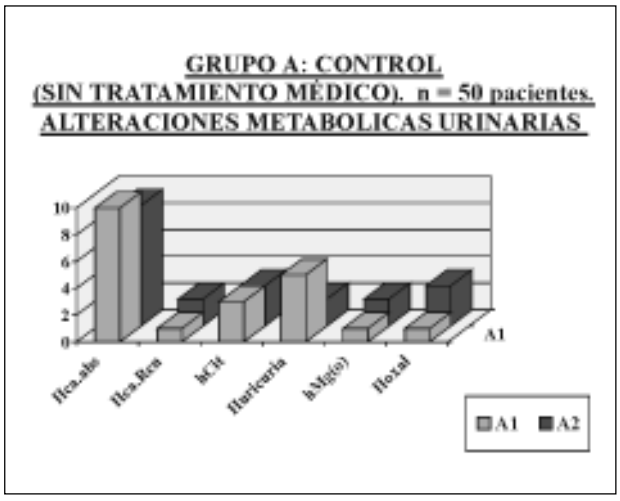


Fig. 1.

De lo 25 pacientes, 5 recidivan (20%), precisando LEOC en dos casos, y 6, es decir, el 25% presentan crecimiento de la litiasis residual. Tres, de los 25 pacientes, reducen el tamaño de la litiasis residual y 4 expulsan los fragmentos residuales. (TABLA IV)

El EMU realizado a 20 voluntarios sanos mostró un 70% de sujetos sin alteración metabólica (14 individuos), siendo su analítica normal. De los 6 voluntarios restantes encontramos 3 hipercalciurias marginales, dos casos de hipocitraturia, una de ellas marginal y un caso de hiperoxaluria.

Globalmente en nuestra serie encontramos 77 pacientes litiásicos (51%) que presentan hipercalciuria absortiva, el 19% de los casos presentan hipocitraturia. El 81% de los pacientes presentan un trastorno metabólico aislado. Los resultados de los estudios metabólicos iniciales vienen reflejados en las figs. 1-3.

Los efectos adversos del tratamiento se producen en el 17% de los pacientes, siendo en general, de escasa importancia.

DISCUSIÓN

La litiasis urinaria es un padecimiento frecuente y que en el transcurso de la vida puede llegar a recidivar hasta en un 80%. A pesar de los últimos avances terapéuticos no ha disminuido el interés por el estudio e investigación del tratamiento médico de la litiasis urinaria y que lógicamente repercute en la reducción de la frecuencia de formación de cálculos.

Pensamos que se ha de partir del hecho demostrado

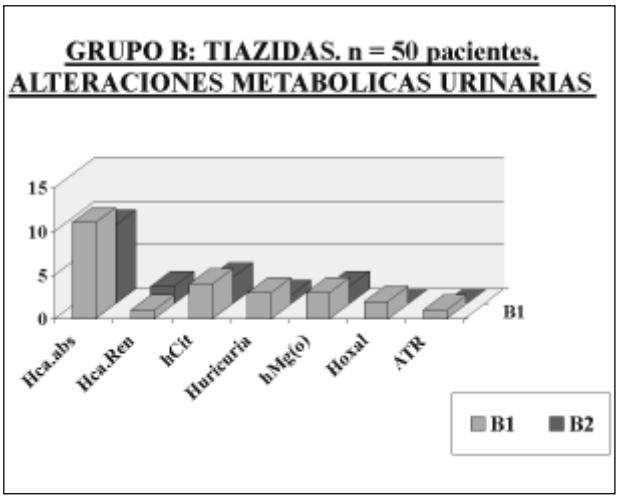


Fig. 2.

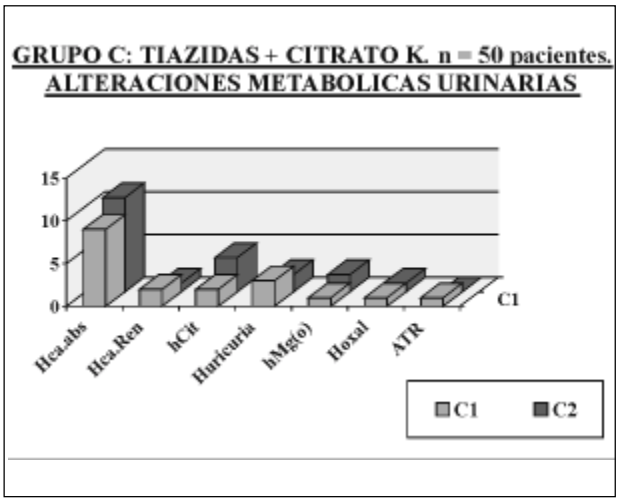


Fig. 3.

de que la mayor parte de los pacientes con cálculos renales de oxalato cálcico presentan al menos un trastorno fisiológico que se puede identificar (6). De la misma forma muchas de estas alteraciones son susceptibles de corrección. El trastorno metabólico que se asocia con más frecuencia a la litiasis de oxalato cálcico es la hipercalciuria. Según algunos estudios puede situarse esta alteración entre el 30-60% (7). En nuestro estudio el porcentaje global de hipercalciuria que hemos encontrado es del 51%.

El concepto de hipercalciuria incluye una serie de trastornos que pueden clasificarse de forma general en tres grupos:

A) Hipercalciuria absortiva: Absorción incrementada de calcio a nivel intestinal y que puede dividirse a su vez en tipo I, II, y III, en función de la respuesta a la restricción de ingesta cálcica.

B) Hipercalciuria Reabsortiva: Incremento en la movilización excesiva de calcio.

C) Hipercalciuria renal: Incremento en la excreción renal de calcio.

En el momento actual se considera a las Tiazidas como el tratamiento de primera línea en las hipercalciurias absortivas (8). También pueden ser subsidiarias el resto de las hipercalciurias de este tratamiento, sólo existe una excepción y es la hipercalciuria del hiperparatiroidismo primario. Además y este es un dato importante a nuestro juicio, se ha demostrado que las tiazidas reducen la incidencia de cálculos en pacientes no seleccionados con litiasis cálcica (9).

Las Tiazidas son un grupo de diuréticos que actúan fundamentalmente en el túbulo contorneado distal, inhibiendo la reabsorción de sodio e incrementando la reabsorción de calcio de manera independiente (Fig. 4). El agotamiento del volumen extracelular inducido por las tiazidas incrementa la reabsorción de sodio y calcio en el túbulo proximal, reduciendo aún más los niveles de calcio en orina. Por tanto la acción que estos medicamentos pueden ejercer como beneficiosa es la hipocalciuria (10).Algunos autores como Yendt (11), han intentado demostrar sin resultados concluyentes, un efecto directo de las tiazidas sobre la absorción de calcio intestinal en pacientes con hipercalciuria absortiva, que como decimos presentan resultados contradictorios.

En nuestra serie de 150 pacientes con litiasis cálcica recidivante hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes litiásicos no tratados (Grupo A) frente a los tratados con Tiazidas (Grupos B y C), con relación a las recidivas. También hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio en relación con el crecimiento de la litiasis residual si es que la había (Grupos A_2, B_2 y C_2). Hemos encontrado un porcentaje bastante más elevado de litiasis residual sin modificar en los grupos B_2 y C_2 frente al grupo control con litiasis residual no tratado (A_2). Por otra parte el número de pacientes que expulsaron litiasis residual fue bastante significativo en relación con el grupo no tratado.

Haciendo una revisión de la literatura han sido pocos los trabajos que han estudiado el efecto de las

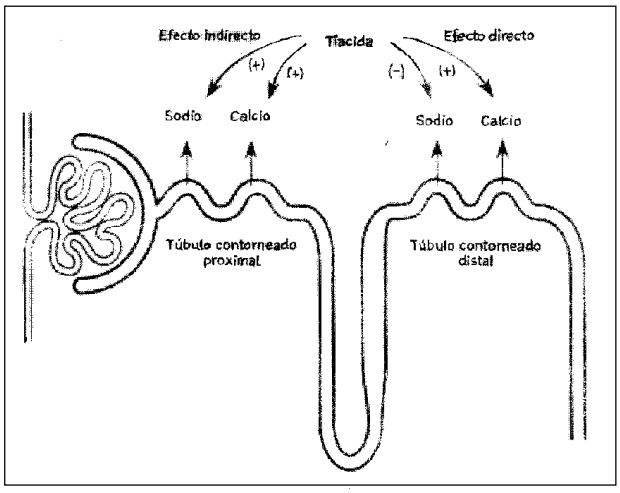


Fig. 4.

tiazidas de forma específica en los casos de hipercalciuria absortiva. Coe (12) observa en 78 pacientes tratados con tiazidas una reducción del porcentaje de recidivas, Pak (13) encuentra una reducción muy elevada (93%) de recidivas en 27 pacientes tratados durante un periodo de tres años.

Aunque hemos comentado el efecto hipocalciúrico de estos diuréticos, existen otras acciones sobre el metabolismo urinario y que pueden tener transcendencia en la aparición de litiasis, así algunos autores (14) encuentran una disminución de los niveles de oxalato en la orina en tratamientos prolongados durante 12 meses.

Por otro lado las tiazidas parecen estar implicadas en el aumento de la excreción de cinc y de magnesio por la orina y que son inhibidores de la cristalización (11, 15).

Como hemos mencionado anteriormente en la metodología, las dosis de hidroclorotiazida utilizada fue de 50 mg en comprimidos una vez al día, algunos autores (16) consideran que el tratamiento con diuréticos tiazídicos se encuentra a estas dosis o similares, limitado por los frecuentes efectos secundarios que presentan, llegando a ser de hasta un 30% de los pacientes tratados (17). Pueden aparecer hipotensiones manifiestas en algunos sujetos, así como fatiga, estreñimiento etc, incluso pueden aparecer trastornos bioquímicos como hipopotasemia, hiperuricemia con hiperuricosuria. De forma muy infrecuente aparecen trastornos hepáticos.

Mención aparte merece la hipopotasemia, ya que esta situación puede originar una acidosis intracelular y consecuentemente provocar una hipocitraturia, factor éste importante en la inhibición de la cristalización y agregación, y que puede ser corregida con citrato potásico, restableciendo los niveles de citrato urinarios e incrementando el pH urinario (17). Por tanto es aconsejable añadir citrato potásico en dosis de 15 mEq dos veces al día.

En nuestra experiencia el número de efectos adversos que se han presentado en el transcurso del estudio ha supuesto globalmente un 17%. Los casos que manifestaron hipotensión importante se produjeron fundamentalmente durante la primera semana de tratamiento y obviamente no se incluyeron en el estudio. Los efectos adversos en general fueron leves y no supusieron abandono de la terapia. Tampoco encontramos modificaciones serias en cuanto a los niveles séricos de calcio ni de otros parámetros como los de potasio. En el grupo B (pacientes litiásicos tratados con tiazidas) se aconsejó la toma diaria de un zumo de naranja natural (200 ml), es posible que por esta razón no hayamos encontrado variaciones séricas importantes con relación a la calcemia, kaliemia ni tampoco en los niveles de citrato urinarios, que además supusieran modificaciones en las pautas terapéuticas.

A pesar del efecto beneficioso hipocalciúrico de las tiazidas que hemos indicado anteriormente, puede haber en tratamientos prolongados (18-24 meses) una acción limitada de las mismas con posible retorno en algunos casos a niveles previos al tratamiento de calciuria, sobre todo en las hipercalciurias absortivas (18), esto parece debido a que al aumentar las calcemias se estimularían las células C del tiroides con producción de calcitonina que aumentaría la excreción urinaria de calcio (19).

En nuestra experiencia, ya que contamos con un seguimiento de tres años, hemos encontrado este efecto limitante de las tiazidas en un 26% y en un 23% en los grupos B y C respectivamente, con recuperación posterior de la acción hipocalciúrica a partir de los 24 meses y sin necesidad de "vacaciones terapéuticas" con interrupción tiazídica. Sin embargo este efecto limitante de las tiazidas, no se ha producido en los casos de hipercalciuria renal con PTH elevada, que se normalizó durante todo el periodo terapéutico.

De forma general en nuestra serie, la incidencia de hipocitraturia sola o combinada con otros trastornos metabólicos fue del 19%. Es cierto que un buen número de investigadores han demostrado una mejoría en cuanto a la tasa de formación de cálculos con el tratamiento exclusivo de citrato potásico (20, 21), sin

embargo somos de la opinión junto con otros autores (22) de que no se debe tender a la universalización del tratamiento con citrato potásico en la litiasis urinaria en general y cálcica en particular.

Creemos, por tanto, en la vigencia del tratamiento médico de la litiasis urinaria. Un alto número de pacientes con litiasis cálcica recidivante presentan al menos un trastorno metabólico identificable y que puede ser corregible en un porcentaje elevado de casos. Las tiazidas pueden jugar un papel destacado en el tratamiento de la litiasis oxalocálcica, sobre todo hipercalciúrica y en base a nuestra experiencia pueden constituir una buena alternativa en la profilaxis de los cálculos cálcicos recidivantes, reduciendo su tasa de formación. No obstante debemos tener presente la posibilidad de aparición de efectos secundarios, que en el caso de hipocalemias con hipocitraturias pueden corregirse fácilmente con citrato potásico.

BIBLIOGRAFÍA LECTURAS RECOMENDADAS. (*lectura de interés y **lectura fundamental).

1. ARRABAL MARTÍN, M.; Grupo de litiasis AEU: "Litotricia extracorpórea en España en el siglo XX." Actas Urol. Esp., 24: 699, 2000.
2. PAK, C.Y.C.: "Citrate and renal calculi." Miner Electrolyte Metab., 13: 257, 1987.
3. NORLIN, A.; LINDELL, B.; GRANBERG, P. y cols.: "Urolithiasis. A study of its frequency." Scand. J. Urol. Nephrol., 10: 150, 1976.
*4. PAK, C.Y.C.: "Role of medical prevention." J. Urol., 14: 798, 1989.
5. COSTANZO, L.S.; WEINER, I.M.: "On the hypocalciuric action of chlorothiazide." J. Clin. Invest., 54: 628, 1974.
6. PAK, C.Y.C.: "Sodium cellulose phospate: mechanism of action an effect of mineral metabolism." J. Clin. Pharmacol., 13: 15, 1973.
*7. RUML, L.A.; PEARLE, M.S.; PAK, C.Y.C.: "TRATAMIENTO MÉDICO. Urolitiasis por oxalato cálcico." Clínicas de Urología de Norteamérica. 1/1997. Ed. Española.
*8. AHLSTRAND, C.; TISELIUS, H.G.; LARSON, L. y cols.: "Clinical experience with long term bendroflumethiazide in patients with recurrent renal calcium oxalate stone formers." Br. J. Urol., 56: 255, 1984.
9. BACKMAN, U.; DANIELSON, B.G.; JOHANSSON, G. y cols.: "Effects of therapy with bendroflumethiazide in patients with recurrent renal calcium stones." Br. J. Urol., 56: 255, 1984.
*10. ETTINGER, B.; CITRON, J.T.; LIVERMORE, B. y cols.: "Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not." J. Urol., 139: 679, 1988.
**11. YENDT, E.R.; COHAIM, M.: "Prevention of calcium stones with thiazides." Kidney Int., 13: 397, 1978.
*12. COE, F.L.: "Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder." Ann. Inter. Med., 87: 404, 1977.
**13. PAK, C.Y.C.; PETERS, P.; HURT, G. y cols.: "Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible?" Am. J. Med., 71: 615, 1981.
14. ELOMAA, I.; ALA-OPAS, M.; PORKKA, L.: "Five years of experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis." J. Urol., 132: 656, 1984.
15. LAERUM, E.: "Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis." Scand. J. Urol. Nephrol., 18: 143: 1984.
16. YENDT, E.R.; GUAY, G.F.; GARCÍA, D.A.: "The use of thiazides in the prevention on renal calculi." Can. Med. Assoc. J., 102: 614, 1970.
*17. NICAR, M.J.; PETERSON, M.; PAK, C.Y.C.: "Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis." J. Urol., 137: 1104, 1987.
**18. PREMINGER, G.M.; PAK, C.Y.C.: "Eventual attenuation of hypercalciuric response to hydroclorothiazide in absoprtive hypercalciuria." J. Urol., 137: 1104, 1987
19. ARRABAL, M.; LANCINA, A.; GARCÍA, M. Eds.: "Criterios clínicos y tratamiento actual de la litiasis urinaria." Madrid ENE Ediciones SA, 1990, p. 92.
*20. PAK, C.Y.C.: "Citrate and renal calculi: new insights and future directions." Am. J. Kidney Dis., 17: 420, 1991.
21. RUDMAN, D.; KUTNER, M.H.; REDD, S.C. y cols.: "Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis." J. Clin. End. Metab., 55: 1052, 1982.
*22. ABDULHAD, M.H.; HALL, P.M.; STREEM, S.B.: "Can citrate therapy prevent nephrolithiasis?" Urology, 41: 221, 1993.