

## Revisión

### Cistinuria. Revisión teórica

L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

*Servicio de Pediatría. Hospital de León. León.*

En 1810, Wallaston<sup>(1)</sup> al analizar dos cálculos obtenidos de vejigas urinarias, observó que eran diferentes de todos los descritos previamente. Por su origen vesical y su supuesta naturaleza química los denominó cálculos de «óxido cístico». Stromeyer<sup>(2)</sup>, en 1824, visualizó cristales hexagonales aplanados en la orina de pacientes con cistinuria. El hallazgo de cristales de cistina sirvió durante muchos años como método diagnóstico de esta enfermedad y sigue siendo útil actualmente. En 1833, Berzelius<sup>(3)</sup> advirtió que el compuesto responsable de los cálculos no era un óxido, lo que le llevó a cambiar su nombre por el de «cistina», perpetuando la falacia de su origen vesical. A principios del actual siglo, Garrod<sup>(4)</sup> incluyó equivocadamente a la cistinuria entre los errores innatos del metabolismo, sugiriendo que un déficit enzimático sería la causa de esta enfermedad. Sin embargo, en 1951, Dent y Rose<sup>(5)</sup> demostraron que la cistinuria no tiene este origen y que la alteración básica radica en un defecto hereditario del transporte de membrana en el túbulo renal y en la mucosa intestinal para los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina.

#### ASEPCTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y GENÉTICOS

La expresión del defecto del transporte a nivel intestinal no tiene consecuencias clínicas debido a que la malabsorción de aminoácidos se compensa al permanecer intacta su absorción en forma de oligopéptidos<sup>(6)</sup>. Pero, a nivel renal, los aminoácidos filtrados en el glomérulo son deficitariamente reabsorbidos en el túbulo produciéndose su hipersecreción urinaria. Las concentraciones elevadas de ornitina, lisina y argi-

nina en la orina no tienen traducción clínica conocida; sin embargo, la cistina, por su menor solubilidad, es una de las causas de la producción de nefrourolitiasis.

Entre los recién nacidos la prevalencia de cistinuria química varía de 1/2.000 a 1/15.000 casos en los distintos programas de despistaje neonatal realizados en países occidentales<sup>(7-9)</sup>, siendo uno de los trastornos hereditarios más frecuentes. A pesar de ello, sólo entre el 3 y el 59% de los sujetos cistinúricos llegan a formar cálculos<sup>(6)</sup>, representando entre el 1 y el 4% de todos los pacientes litiasicos<sup>(10,11)</sup>. Aunque la presencia de cálculos en estos pacientes se produce sobre todo en la segunda y tercera décadas de la vida, en una revisión de la literatura realizada por Polinsky y cols.<sup>(12)</sup> la cistinuria se mostró responsable del 3% y 1,9% de las litiasis urinarias de niños norteamericanos y europeos, respectivamente. Esta patología, que afecta con incidencia similar a ambos sexos, suele hacerlo en los varones con mayor severidad, probablemente debido a peculiaridades anatómicas de la vía urinaria<sup>(13)</sup>.

La cistinuria es un trastorno genético con un patrón complejo de herencia autosómica recesiva resultante de mutaciones alélicas. Rosenberg y cols.<sup>(14)</sup> utilizaron varias determinaciones clínicas y analíticas para indicar que la cistinuria es, al menos, tres distintos trastornos bioquímicos hereditarios que se tratan de sistematizar en la tabla I. Recientemente ha podido establecerse que mutaciones del gen rBAT (SLC3A1 según la nomenclatura del Genome Data Base), situado en el cromosoma 2, son responsables de la cistinuria tipo I<sup>(15,16)</sup>. Los distintos tipos de pacientes homocigotos sólo pueden ser diferenciados recurriendo al estudio de grupos familiares. Desde el punto de vista práctico se considera que los indivi-

Correspondencia: Dr. L.M. Rodríguez Fernández. Servicio de Pediatría. Hospital de León. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.

TABLA I. GENOTIPOS Y FENOTIPOS DE LA CISTINURIA

Genotipo	Nombre	Transporte activo intestinal			Excreción urinaria de aminoácidos
		Cis	Lis	Arg	
+/+	Normal	Presente	Presente	Presente	normal
+/I	Tipo I heterocigoto				normal
+/II	Tipo II heterocigoto				++
+/III	Tipo III heterocigoto				+
I/I	Tipo I homocigoto	Ausente	Ausente	Ausente	++++
II/II	Tipo II homocigoto	Presente	Ausente	?	++++
III/III	Tipo III homocigoto	Presente	Presente	Presente	++++
I/II	Mezcla genética				++++
I/III	Mezcla genética				++++
II/III	Mezcla genética				++++

dos heterocigotos presentan excreciones urinarias de estos aminoácidos superiores a las de los sujetos normales, pero inferiores a las de los homocigotos, que serían los únicos capaces de dar lugar a manifestaciones clínicas (Tabla I).

#### ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOPATOLÓGICOS

La cistina es un aminoácido dibásico producto de la unión de dos moléculas iguales de un thiol libre, la cisteína. El organismo puede obtenerla a partir de la metionina o de la homocistina presentes en las proteínas de la dieta, tratándose, por tanto, de un aminoácido no esencial. De los cuatro aminoácidos que habitualmente se excretan en exceso en la orina de los pacientes con esta patología, sólo la cistina tiene importancia clínica por su limitada solubilidad. Dent y Senior<sup>(17)</sup> mostraron que la solubilidad de la cistina aumenta a medida que lo hace el pH urinario, si bien este hecho únicamente tienen utilidad terapéutica una vez que el pH se mantiene por encima de 7.

Al contrario que la mayoría de las aminoacidurias, la cistinuria es un ejemplo clásico de un trastorno en la función tubular renal, como sucede cuando con niveles normales o ligeramente bajos en plasma de una sustancia se produce una eliminación urinaria excesiva de la misma. No se trata, pues, de una situación de hiperaminoacidemia y aminoaciduria secundaria a la incapacidad de la nefrona para reabsorber las excesivas cantidades filtradas.

De todos los aminoácidos estudiados sólo la cistina y los aminoácidos dibásicos están involucrados en la cistinuria. En base a esta información Dent y Rose<sup>(5)</sup> postularon un único mecanismo de transporte para los cuatro aminoácidos que sería defectuoso en esta enfermedad. Recientes informaciones sobre trastornos clínicos en los que la cistinuria y el resto de aminoacidurias dibásicas suceden de forma independiente<sup>(18-22)</sup> han complicado esta interpretación, describiendo al menos siete sistemas de transporte para la reabsorción tubular de la cistina y los aminoácidos dibásicos<sup>(23)</sup>. Uno de éstos está presente en el borde en cepillo de la membrana luminal, tanto en el túbulo proximal como en la pared intestinal, y es compartido por los cuatro aminoácidos. Este sistema de transporte está mediado por un transportador, que es potencialmente saturable y está influenciado por el gradiente electroquímico de sodio a través de la membrana luminal<sup>(6)</sup>, aunque los mecanismos íntimos de la reabsorción acoplada de sodio y aminoácidos no son conocidos todavía con exactitud.

Las consideraciones sobre los distintos patrones de transporte intestinal para los aminoácidos dibásicos permiten separar los diferentes grupos de pacientes homocigóticos para esta patología, según hemos señalado más arriba.

#### CLÍNICA

Aunque en uno de cada cuatro pacientes la expresión clínica de esta enfermedad tiene lugar en la infancia<sup>(2)</sup>, el

pico de mayor frecuencia se produce en la segunda y tercera décadas de la vida<sup>(13)</sup>.

La forma más común de presentación es mediante el cortejo sintomático que caracteriza a la litiasis urinaria: hematuria macroscópica, cólico nefrítico con o sin expulsión de cálculo y dolor lumbar<sup>(25)</sup>. Esta sintomatología, a menudo muy recurrente, puede ir acompañada de infección urinaria, obstrucción de las vías urinarias y, eventualmente, fallo renal. La infección, la hipertensión arterial y el fallo renal pueden ser también la primera causa por la que los pacientes requieran atención médica<sup>(13)</sup>. La creencia de que los sujetos cistinúricos tenían una talla menor que la población normal<sup>(26)</sup> no ha podido ser confirmada<sup>(27)</sup>.

Cuando los cálculos son exclusivamente de cistina tienen un color amarillo «miel», un brillo perlado y son radiopacos, debido a la densidad de las moléculas de sulfuro<sup>(25)</sup>. Estas características se confirman sólo en la mitad de los pacientes<sup>(28)</sup>. En el resto de los casos, la cistina está mezclada con otros componentes y en el 1-2% de las piedras de cistinúricos no llega a detectarse<sup>(28)</sup>, observándose cálculos de calcio, estruvita y ácido úrico<sup>(13)</sup>.

La cistinuria se ha visto asociada, ocasionalmente, con hiperuricemia<sup>(29)</sup>, hemofilia<sup>(30)</sup>, retinitis pigmentosa<sup>(31)</sup>, distrofia muscular<sup>(32)</sup>, hipotonía muscular<sup>(33)</sup>, mongolismo<sup>(34)</sup>, pancreatitis hereditaria<sup>(35)</sup>, tetania hipocalcémica<sup>(18)</sup>, síndrome de Jeune<sup>(36)</sup> y acidemias orgánicas del tipo de la propiónica<sup>(37)</sup>, metilmalónica<sup>(38)</sup> e isovalérica<sup>(13)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cistinuria debe ser tenido en cuenta en todos los pacientes con cálculos urinarios o con sintomatología de vías urinarias sugerente de la presencia de cálculos, especialmente cuando la litiasis tiene una tasa de recurrencia elevada o aparece en edades muy tempranas de la vida.

Ante un cuadro clínico compatible con esta patología el proceder diagnóstico más simple es el examen microscópico del sedimento urinario buscando cristales típicos, preferiblemente en la primera orina de la mañana o en otra orina concentrada<sup>(43)</sup>. La acidificación de la muestra con ácido acético puede conseguir que precipiten cristales que no son visibles en orina fresca<sup>(17)</sup>.

Enfrentando la orina de pacientes cistinúricos con ciani-

do-nitroprusiato (Test de Brand), ésta toma una coloración rojo púrpura<sup>(39)</sup>. Es importante que el color obtenido sea comprobado con el de un espécimen de orina normal al que se le haya añadido cistina. El límite inferior de sensibilidad de esta reacción se sitúa entre los 75 y 125 mg/g de creatinina de cistina, ofreciendo así la posibilidad de ser utilizada como método de screening puesto que permite la detección fácil de homocigotos, que excretan habitualmente cantidades superiores a los 250 mg/g de creatinina<sup>(40)</sup>, y de algunos, aunque no todos, heterocigotos. El test de Brand no es específico de la cistinuria ya que puede ser también positivo en la homocistinuria y en pacientes con acetonuria<sup>(13)</sup>.

Los sujetos con cristaluria o un test cianido-nitroprusiato positivo, deben ser valorados con métodos que permitan la cuantificación de la eliminación urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos, como son la cromatografía líquida de alta resolución<sup>(41)</sup> o la electroforesis de alto voltaje<sup>(42)</sup>. Aunque los valores varían según el laboratorio y el método de determinación empleado, suele considerarse una eliminación normal de cistina en niños la que no supera los 75 mg/g de creatinina<sup>(43)</sup>.

## TRATAMIENTO

### 1. Medidas que pretenden disminuir la excreción urinaria de cistina

**Dietéticas.** La cistina se sintetiza en nuestro organismo a partir del aminoácido esencial metionina. En base a esto se han realizado numerosos intentos terapéuticos, tratando de diseñar dietas pobres en metionina que cubrieran las necesidades nutricionales básicas con resultados variables en cuanto a su efectividad en la disminución de la excreción urinaria de cistina<sup>(44,45)</sup>. Aunque, probablemente, es razonable evitar el aporte excesivo de metionina no está indicada la realización de dietas rigurosas<sup>(13)</sup>.

Recientemente ha comenzado a recomendarse la realización de dietas hiposódicas, postulándose que una disminución de la ingesta de sodio se sigue de una disminución de la eliminación urinaria de cistina<sup>(46,47)</sup>. Esto mismo pudo ser comprobado, por primera vez en pacientes pediátricos, por nosotros<sup>(48)</sup>. Dicha disminución estaría en relación con la existencia de un mecanismo de transporte acoplado para el sodio y los aminoácidos en el túbulo proximal<sup>(49,50)</sup>.

**Farmacológicas.** Se ha indicado que la glutamina administrada por vía oral o intravenosa es capaz de disminuir la excreción urinaria de cistina<sup>(51)</sup>, aunque esta acción ha sido posteriormente refutada<sup>(52)</sup>. Esta diversidad de hallazgos se explicaría, según han señalado Jaeger y cols.<sup>(53)</sup>, porque la glutamina sólo reduce la eliminación urinaria de cistina en sujetos que reciben un alto aporte de sodio, siendo, por tanto, escasa la utilidad práctica de su administración.

## 2. Medidas que pretenden aumentar la solubilidad urinaria de la cistina

**Administración de álcalis.** Dent y Senior<sup>(17)</sup> mostraron, en un estudio ya clásico, como la solubilidad de la cistina aumenta de forma importante cuando el pH urinario es superior a 7,5, dificultándose su cristalización. Sin embargo, es difícil mantener orinas tan alcalinas durante las 24 horas del día, requiriéndose dosis elevadas de álcali que pueden dar lugar a efectos indeseables.

**Aumento de la diuresis.** Su eficacia es indudable, disminuyendo la concentración de cistina en la orina y haciendo más difícil el depósito de cristales. Pero, sobre todo los niños tienen dificultades para realizar una ingesta de líquidos tan elevada como la que se precisa para evitar la sobresaturación urinaria, fundamentalmente durante la noche.

**Medidas farmacológicas.** La penicilamina y la mercaptopropionilglicina<sup>(54)</sup> son dos fármacos que han demostrado su utilidad para evitar la cristalización de la cistina, uniéndose a ella y dando lugar a un compuesto mucho más soluble. Sin embargo, por sus efectos secundarios graves y frecuentes, su uso debe ser restringido a pacientes en los que hayan fracasado terapias más conservadoras<sup>(13)</sup>.

El captopril, un compuesto sulfidrilo con acción antihipertensiva por ser inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina, es una adquisición terapéutica más reciente. Su mecanismo de actuación es similar al de las drogas mencionadas anteriormente, aunque persisten todavía dudas sobre su eficacia<sup>(13,55)</sup>.

## 3. Actuaciones que pretenden remover los cálculos existentes

Aunque la litotomía, retirada quirúrgica de los cálculos, sigue siendo todavía una práctica necesaria en algunos pacientes, la irrigación de las piedras con soluciones alcalinas, D-penicilamina, N-ecetilpenicilamina o N-acetilciste-

ína<sup>(56)</sup> mediante catéteres transuretrales es en muchas ocasiones exitosa. La litotricia es menos eficaz porque los cálculos de cistina son de los más resistentes a la desintegración. Pero su utilización juiciosa en algunos enfermos puede evitar el recurso a la cirugía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wollaston WH. On cystic oxide, a new species of urinary calculus. *Philos Trans R Soc Lond* 1810; **100**:223-230.
2. Noehden GH. Scientific notices - chemistry, cystic oxide- communicated in a letter from Dr. Noehden to Mr. Children. *Ann Philos* 1824; **7**:146.
3. Berzelius JJ. Calculus urinaries. *Traite Chimie* 1833; **7**:424-428.
4. Garrod AE. Inborn errors of metabolism. *Lancet* 1908; **ii**:1-7.
5. Dent CE, Rose GA. Amino acid metabolism in cystinuria. *Q J Med* 1951; **20**:205-220.
6. Peces R, Gorostidi M, Escalada P. Ed. Cistinuria. *Nefrología* 1992; **12**:101-104.
7. Woolf LI. Large-scale screening for metabolic disease in the newborn in Great Britain. En: Anderson JA, Swaiman KF (eds). Phenylketonuria and Allied Metabolic Disorders. U.S. Department of Health, Education and Welfare (Children's Bureau). Washington, 1967; pp. 50-59.
8. Turner B, Brown DA. Amino acid excretion in infancy and early childhood: A survey of 200,000 infants. *Med J Aust* 1972; **1**:62-70.
9. Levy HL, Shih VE, Madigan PM. Massachusetts metabolic disorders screening program. I. Technics and results of urine screening. *Pediatrics* 1971; **49**:825-836.
10. Evans WP, Resnick MI, Boyce WH. Homozygous cystinuria - evaluation of 35 patients. *J Urol* 1982; **127**:707-712.
11. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolythiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; **98**:50-59.
12. Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis en la infancia. *Clin Pediatr North Am* (ed esp) 1987; **3**:731-760.
13. Segal S, Thier SO. Cystinuria. En: Scriver, Deaudec, Sly, Valle (eds). The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1989; 2479-2496.
14. Rosenberg LE, Downing, Durant JL, Segal S. Cystinuria: Biochemical evidence of three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; **45**:365-371.
15. Palacin M. A new family of proteins (rBAT and 4F2hc) involved in cationic and zwitterionic amino acid transport: a tale of two proteins in search of a transport function. *J Exp Biol* 1994; **196**:123-137.
16. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L y cols. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:9667-9671.
17. Dent CE, Senior B. Studies on the treatment of cystinuria. *Brit J Urol* 1955; **27**:317-322.

18. Brodehl J, Gallissen K, Kowalewski S. Isolated cystinuria (without lysine-ornithine-argininuria) in a family with hypocalcemic tetany. *Klin Wochenschr* 1967; **45**:38-40.
19. Stephens AD, Perrett D. Cystinuria: A new genetic variant. *Clin Sci Moll Med* 1976; **51**:27-30.
20. Whelan DT, Scriver CR. Hyperdibasic aminoaciduria: An inherited disorder of amino acid transport. *Pediatr Res* 1968; **2**:525-529.
21. Oyangi K, Miura R, Yamanoughi T. Congenital lysinuria: A new inherited transport disorder of dibasic amino acids. *J Pediatr* 1970; **77**:259-263.
22. Simell O, Perheentupa J. Renal handling of diamino acids in lysinuric protein intolerance. *J Clin Invest* 1974; **54**:9-14.
23. Jaeger P. Cystinuria: pathophysiology and treatment. *Adv Nephrol* 1989; **18**:107-112.
24. Dahlberg PJ, Van den Berg CJ, Kurtz SB, Wilson DM, Smith LH. Clinical features and management of cystinuria. *May Clin Proc* 1977; **52**:533-542.
25. Halperin EC, Thier SO. Cystinuria. En: Coe, Brenner, Stein (eds). *Nephrolythiasis*. New York: Churchill Livingstone, 1980; pp. 208-230.
26. Collis JE, Levi AJ, Milne MD. Stature and nutrition in cystinuria and Hartnup disease. *Br Med J* 1963; **1**:590-593.
27. Smith A, Yu JS, Brown DA. Childhood cystinuria in New South Wales. *Arch Dis Child* 1979; **54**:676-680.
28. Bostrom H, Hambræus L. Cystinuria in Sweden. VII. Clinical, histopathological, and medico-social aspects of the disease. *Acta Med Scand* 1964; **Supl**: 411-419.
29. Meloni CR, Canary JJ. Cystinuria with hyperuricemia. *JAMA* 1967; **200**:169-171.
30. Dent CE, Harris H. The genetics of cystinuria. *Ann Hum Genet* 1951; **16**:60-65.
31. Brooks WDW, Heasman MA, Lovell RRH. Retinitis pigmentosa associated with cystinuria: 2 uncommon inherited conditions occurring in family. *Lancet* 1949; **i**:1096-1098.
32. Hurwitz LJ, Carson NAJ, Allen IV, Fannin TF, Lyttle JA, Neill DW. Clinical, biochemical and histopathological findings in a family with muscular dystrophy. *Brain* 1967; **90**:799-801.
33. Clara R, Lowenthal A. Familial and congenital lysine-cystinuria with benign myopathy and dwarfism. *J Neurol Sci* 1966; **3**:434-435.
34. Tanguay RB, Galindo J. Cystinuria associated with mongolism and identification of an anormal pyrrolidine compound in urine. *Am J Clin Pathol* 1966; **46**:442-444.
35. Gross JB, Ulrich JA, Jones JD. Urinary excretion of amino acids in a kindred with hereditary pancreatitis and aminoaciduria. *Gastroenterology* 1964; **47**:41-43.
36. Rinaldi S, Dionisi-Vici C, Goffredo B, Dallapiccola B, Rizzoni G. Jeune syndrome associated with cystinuria: report of two sisters. *Am J Med Genet* 1990; **37**:301-303.
37. Purkiss P, Chalmers RA, Borud O. Combined aminoglycinuria and cystine and dibasic aminoaciduria in patients with propionic acidemia and 3-methylcrotonylglycinuria. *J Inherited Metab Dis* 1980; **3**:85-88.
38. Delvalle JA, Merinero B, García MJ, Ugarte M, González M, Gracia R, Peralta A. Biochemical findings in a patient with neonatal methyl-malonic acidemia. *J Inherited Metab Dis* 1982; **5**:53-54.
39. Brand E, Harris MM, Biloon S. Cystinuria: Excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J Biol Chem* 1930; **86**:315-319.
40. Harris H, Mittwoch U, Robson EB, Warren FL. Pattern of amino acid excretion in cystinuria. *Ann Hum Genet* 1955; **19**:196-199.
41. Crawhall JC, Saunders EP, Thompson CJ. Heterozygotes of cystinuria. *Am Hum Genet* 1966; **29**:257-260.
42. Sckett DL. Adaptation of monodirectional high voltage electrophoresis on long papers to the rapid qualitative identification of urinary amino acids. *J Lab Clin Med* 1964; **63**:303-310.
43. Schwille PO, Scholz D, Schwille K. Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis: Results from outpatient stone clinic. *Nephron* 1982; **31**:194-198.
44. Kolb FO, Earll JM, Harris HA. Disappearance of cystinuria in a patient treated with prolonged low methionine diet. *Metabolism* 1967; **16**:378-381.
45. Zinneman HH, Jones JE. Dietary methionine and its influence on cystine excretion in cystinuric patients. *Metabolism* 1966; **15**:915-918.
46. Norman RW, Manette WA. Dietary restriction of sodium as means of reducing urinary cystine. *J Urol* 1990; **143**:1193-1195.
47. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 1991; **57**:421-423.
48. Rodríguez LM, Santos F, Málaga S, Martínez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephrol* 1995; **71**:416-418.
49. Zelikovic I, Chesney RW. Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int* 1989; **36**:351-359.
50. Peces R, Gorostidi M, Sánchez L, Escalada P. Nuevos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos en la cistinuria. *Nefrología* 1992; **12**:128-132.
51. Miyagi K, Nakada S, Ohshiro D. Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria. *N Engl J Med* 1979; **301**:196-198.
52. Skovby F, Rosenberg LE, Thier SO. No effect of L-glutamine on cystinuria. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1980; **302**:236.
53. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; **315**:1120-1123.
54. Lindell A, Denneberg T, Jeppsson JO. Urinary excretion of free cystine and tiopronin-cysteine-mixed disulfide during long term tiopronin treatment of cystinuria. *Nephron* 1995; **71**:328-342.
55. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995; **154**:164-166.
56. Benítez J, Tudela P, Laguna G y cols. Disolución de una litiasis cistínica con N-acetilcisteína. *Arch Esp Urol* 1995; **48**:944-948.