

## UROLITIASIS EN COLOMBIA

### II. CALCEMIA Y CALCIURIA EN PERSONAS NORMALES Y EN PACIENTES CON UROLITIASIS CALCICA

J. ORDOÑEZ, G. DE REINA

Se determinaron las calcemias y calciurias de 24 horas en un grupo de voluntarios colombianos normales, utilizando el método de espectrofotometría de absorción atómica. La calcemia fue de  $9,76 \pm 0,36$  mg/100ml y las diferencias entre los dos sexos no fueron significativas. Se encontraron calciurias hasta de 295 mg en 24 horas en varones normales y hasta de 255 mg en 24 horas en mujeres normales. La diferencia entre los dos sexos fue estadísticamente significativa. Los valores correspondientes a ambas variables son muy similares a los encontrados en otras poblaciones. Se discute la influencia del contenido de calcio, proteína y sodio en la dieta sobre la excreción de calcio en la orina.

Se estudiaron retrospectivamente 448 cálculos urinarios correspondientes al mismo número de pacientes, encontrándose

que 393 (89%) de ellos estuvieron constituidos por sales de calcio. El 83,7% de los cálculos cálcicos tuvieron como componente predominante el oxalato de calcio. Se anota de nuevo la similitud entre este tipo de enfermedad litiasica y la descrita como endémica en los Estados Unidos y en Europa. En 65 pacientes con cálculos cálcicos se encontraron también estudios de calcio, fósforo y ácido úrico en sangre y orina de 24 horas que permitieron su clasificación posterior en varias categorías metabólicas. El 24,6% presentaron hipercalcemia absoluta o marginal, el 29,2% hipercalcemia absoluta o marginal y el 7,7% hiperuricosuria. En 46,1% de los pacientes no se encontraron anomalías detectables por los métodos utilizados en este estudio y los pacientes restantes presentaron más de una anomalía.

#### INTRODUCCION

La determinación del rango de valores normales de calcemia y calciuria es de importancia en la práctica médica general y en particular en el estudio de los pacientes con urolitiasis. Las nuevas técnicas de labo-

---

Dr. Juan Daniel Ordóñez: Jefe Servicio de Nefrología. Hospital Militar Central; Profesor Asociado de Medicina. Escuela Militar de Medicina y Ciencias de la Salud; Gloria Velosa de Reina: Química Farmacéutica. Universidad Nacional de Colombia; Laboratorio de Litiasis Urinaria. Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ordóñez.

ratorio (1, 2, 3) ofrecen resultados más precisos y rangos de normalidad más estrechos que las utilizadas hace 10 a 15 años, cuando se llevaron a cabo muchos de los estudios clásicos sobre el tema (4-7). Por otra parte, los modernos conceptos sobre la fisiología de la excreción de calcio y los efectos de ciertos componentes de la dieta (2, 8-12) hacen necesaria una evaluación de los valores normales utilizados rutinariamente en la determinación de la calciuria. Esos valores, también afectados por la precisión de las técnicas de laboratorio, deben además determinarse en muestras de la población colombiana para estudiar los posibles efectos del medio ambiente local.

El análisis de la calcemia y la calciuria en pacientes con litiasis cálcica permite detectar anomalías metabólicas que en muchos casos son susceptibles de tratamiento médico efectivo (13, 14). Ese tipo de investigaciones es de especial interés en Colombia, particularmente porque en publicaciones anteriores (15, 16) hemos presentado evidencia de que la urolitiasis en el país es predominantemente cálcica.

Este artículo presenta los resultados de la determinación de calcemia y calciuria en un grupo de personas normales en Colombia, utilizando la técnica de espectrofotometría de absorción atómica. También incluye el análisis de un grupo no seleccionado de pacientes con litiasis cálcica, cuyos cálculos, calcemias y calciurias fueron determinados por la misma técnica.

## MATERIAL Y METODOS

**Personas normales.** Se seleccionaron cien voluntarios del personal médico y paramédico de los Hospitales Militar Central y San Juan de Dios de Bogotá. La calcemia se determinó en todos. La colección de orina de 24 horas para calciuria sólo se pudo realizar satisfactoriamente en el grupo del Hospital Militar (aproximadamente 60 personas). Por medio de la his-

toria clínica se estableció en los sujetos y en sus familias la ausencia de enfermedad litiasica, de gota, de enfermedad ósea y de enfermedad renal; la ausencia de medicación que pudiera afectar el metabolismo del calcio, como vitamina D, aspirina, ácido ascórbico, antiácidos o inhibidores de la anhidrasa carbónica. Se determinó además la creatinina plasmática. No se hizo un intento para calcular la ingesta de calcio en los sujetos normales, pero el interrogatorio indicó que el consumo de productos lácteos (la principal fuente de calcio dietario) era muy variable en el grupo. En cada caso se instruyó a las personas para que no modificaran su dieta normal y coleccionaran orina durante un período de 24 horas. Al terminar esa colección, y en ayunas, se tomó una muestra de sangre venosa antecubital sin torniquete para la determinación de calcio y creatinina; se permitió que la sangre coagulara a temperatura ambiente, se centrifugó para obtener el suero y éste se refrigeró a 4°C hasta el momento de realizar las determinaciones químicas, usualmente dentro de las dos horas siguientes a la colección.

**Técnicas.** Las muestras de sangre fueron obtenidas y analizadas dentro de las dos horas siguientes a la colección. Las muestras de orina se coleccionaron en recipientes plásticos previamente lavados con agua deionizada y que contenía 15 cc de ácido acético 6M como preservativo. Las muestras también fueron refrigeradas a 4°C y analizadas dentro de las 2 horas siguientes a la terminación de la colección. El calcio se determinó por el método de la espectrofotometría de absorción atómica (1), el fósforo por la técnica de Fiske y Subbarow (17) y el ácido úrico por la técnica enzimática de la uricasa (18). Cada análisis se realizó por duplicado.

**Pacientes.** Se analizaron retrospectivamente los pacientes referidos al laboratorio de uno de nosotros (G.V. de R.) desde enero de 1976 hasta enero de 1981, en los que la técnica de espectrofotometría de absorción atómica se utilizó para el análisis

cuantitativo de los cálculos urinarios. Se clasificaron los cálculos calcicos de acuerdo con su composición química y se estudiaron separadamente aquellos pacientes en quienes, a solicitud del médico remitente, se había practicado determinaciones de calcio, fósforo y ácido úrico en sangre y en orina de 24 horas por las técnicas descritas más arriba. Los pacientes se clasificaron en las siguientes categorías: 1) hipercalciuria, cuando la calciuria de 24 horas fue superior a 295 mg en varones o a 255 mg en mujeres; 2) hipercalciuria marginal, cuando la calciuria estuvo entre 245 y 295 mg en varones y entre 205 y 255 mg en mujeres; 3) hipercalcemia, cuando el calcio sérico fue superior a 10,5 mg%; 4) hipercalcemia marginal, cuando el calcio sérico estuvo entre 10,1 y 10,5 mg%; 5) hiperuricosuria, cuando la excreción urinaria de ácido úrico fue superior a 800 mg en 24 horas en varones y a 750 mg en 24 horas en mujeres (18); 6) hipercalciuria e hiperuricosuria cuando las excreciones de los dos elementos correspondieron a sus respectivas categorías en el mismo paciente; 7) litiasis secundaria, cuando se encontró una enfermedad subyacente a la que se pudiera atribuir la formación de cálculos (19); 8) sin anormalidad detectable, cuando no se encontró ninguna de las anormalidades antes descritas.

**RESULTADOS**

Todos los voluntarios tuvieron creatininas plasmáticas normales. La calcemia se determinó en 48 varones y 47 mujeres. Las muestras de 5 personas fueron descartadas por no cumplir los requisitos establecidos para el estudio, los resultados aparecen en la Tabla 1. Las diferencias entre los dos sexos no fueron significativas y el rango de normalidad para el 95% de la población se determinó teniendo en cuenta los valores por encima y por debajo del promedio. La calciuria de 24 horas se determinó en 30 varones y 29 mujeres (Tabla 2). Las diferencias entre los dos sexos fueron significativas y el rango de normalidad para el 95% de la población se determinó en dos

formas: considerando los valores por encima y por debajo del promedio y considerando solamente los valores por encima del promedio.

En el período determinado para el estudio se analizaron un total de 448 cálculos, correspondientes al mismo número de pacientes; 399 (89%) de ellos estuvieron constituidos por sales cálcicas puras o mezcladas y su clasificación de acuerdo con la composición aparece en la Tabla 3. Los cálculos de oxalato de calcio puro o mezclados con cantidades menores de otros componentes constituyen más del 80% del total. Solamente en 65 pacientes con cálculos calcicos se encontraron estudios completos de sangre y orina que permitieran su estudio. Sin embargo, en aproximadamente la tercera parte de ellos, referidos de fuera de Bogotá, no se tuvo acceso a los historiales clínicos y no se pudo descartar la existencia de una enfermedad primaria subyacente. La distribución de los 65 pacientes en las categorías del estudio aparece en la Tabla 4. Ocho pacientes

**Tabla 1.** *CalciCsérico en personas normales (mg/ HWml).*

	Nº de personas	Promedio ± D.S. (1)	Rango de normalidad (95% de la población)	
Varones	48	9.82 ± 0.36 mg%	9.1 - 10.54	N.S.(2)
Mujeres	47	9.70 ± 0.35 mg%	9.0- 10.4	N.S.
Total	95	9.76 ± 0.36 mg%	9.04- 10.48	

(1): Desviación estándar  
(2): Diferencia no significativa (P<0,05)

**Tabla 2.** *Calciuria de 24 horas en personas normales (mg).*

	Nº de personas	Promedio ± D.S. (1)	Rango de normalidad (95% de la población)		
			(2)	(3)	
Varones	30	184,8 + 67,2	50,4-319,2	hasta 295	PO,05 (4)
Mujeres	29	144,5 + 66,9	10,7-278,3	hasta 255	P 0,05

(1): Desviación estándar  
(2): Rango obtenido con el promedio ± 2 desviaciones estándar  
(3): Rango obtenido considerando solamente valores superiores al promedio  
(4): Diferencia estadísticamente significativa (P> 0.05)

adicionales tenían solo estudios parciales y no se incluyen en la figura; dos varones tenían franca hiper calciuria, y otro hiper calciuria marginal, pero en ninguno de los tres se hicieron determinaciones de ácido úrico. En una paciente de sexo femenino se encontró una marcada hiperuricosuria sin hiperuricemia, pero no se realizaron estudios de calcio y fósforo.

### DISCUSION

La magnitud de la enfermedad litiasica en Colombia ha sido esbozada en una pu-

**Tabla 3. Composición de 393 cálculos cálcicos analizados consecutivamente.**

	Nº de cálculos	%
Oxalato de calcio	267	67,93
Oxalato de calcio con trazas de fosfato de calcio	62	15,8
Oxalato y fosfato de calcio equiproporcionales	13	3,3
Hidroxiapatita	17	4,4
Carbonato de calcio y apatita	22	5,6
Carbonato de calcio y apatita con oxalato de calcio	2	0,5
Oxalato de calcio con carbonato de calcio y apatita	8	2
Carbonato de calcio	2	0,5
Total	393	100

**Tabla 4. Alteraciones metabólicas en 65 pacientes con litiasis cálcica (1).**

	Nº de pacientes	%
1.— Hiper calciuria (2)	9	13,8
2.— Hiper calciuria marginal (3)	7	10,8
3.— Hiper calcemia	1	1,5
4.— Hiper calcemia marginal	18	27,7
5.— Hiper uricosuria	5	7,7
6.— Hiper calciuria e hiper uricosuria	2	3,1
7.— Litiasis secundaria	1	1,5
8.— Sin anomalía detectable	30	46,1

(1): Categorías descritas en el texto.  
 (2): Cuatro de los nueve pacientes tenían también hiper calcemia marginal; un paciente con hiper calcemia no se incluye en esta categoría.  
 (3): Dos de los siete pacientes tenían también hiper calcemia marginal.

blicación anterior (15), en la que también se subrayó el predominio de los cálculos cálcicos sobre las demás variedades. De acuerdo con la información existente (13, 20-24) la litiasis cálcica es en su mayoría idiopática y se acompaña frecuentemente de hiper calciuria, la cual obedece a varios posibles mecanismos patofisiológicos. Para identificar estos pacientes es necesario determinar los valores de la calcemia y la excreción urinaria de calcio. Los límites de la calcemia normal varían de acuerdo con la precisión del método utilizado y de su adecuada interpretación depende el diagnóstico del pequeño pero importante grupo de pacientes hiper calcémicos, en quienes se debe investigar la existencia de hiperparatiroidismo primario y de otras enfermedades primarias subyacentes. En general, las determinaciones complexométricas (25) y la fotometría de emisión (26) son técnicas menos precisas que la espectrofotometría de absorción atómica (1), la cual tiene además un rango de normalidad más estrecho. La determinación de la fracción de calcio ionizado es todavía más exacta y tiene una mayor especificidad y sensibilidad que los otros métodos (2, 3). Infortunadamente es una técnica compleja que requiere el uso de electrodos delicados y está confinada por el momento a laboratorios de investigación. En la actualidad no es fácilmente accesible a los médicos y pacientes del país.

Las calcemias de sujetos normales encontradas por el método de espectrofotometría de absorción atómica en este estudio son similares a las encontradas en otras poblaciones (22, 27-31), tanto en el valor promedio como en el rango, y en la diferencia no significativa entre los dos sexos. Sólo en contadas ocasiones se han informado en la literatura diferencias significativas en la calcemia de hombres y mujeres (22). Se puede anotar entonces, que una calcemia hasta de 10,5 mg% se encontrará en el 95% de la población y puede utilizarse como el límite superior de la calcemia normal. La adición de 1, 2 y 3 des-

viaciones estándar al promedio obtenido, establece el rango de valores normales para el 90, 95 y 99% de la población. Sin embargo, valores por encima de esos se pueden encontrar en el 5, 2,5 y 0,5% de la población normal, respectivamente. La normocalcemia es entonces un término absoluto que en realidad define distintos grados de probabilidad estadística y no sorprende del todo que muchos pacientes con hiperparatiroidismo primario tenga calcemias sólo marginalmente elevadas (32). Por esa razón concordamos con otros autores en sugerir que una calcemia entre una y dos desviaciones estándar por encima del promedio sea considerada como sospechosa o marginal y el paciente sometido a estudios más detallados para encontrar una posible enfermedad subyacente. Este criterio fue el utilizado para definir la categoría de hipercalcemia marginal, con la cual se estudiaron los pacientes litiasicos.

La determinación de la calciuria normal es más compleja por su reconocida dependencia del calcio dietario y de la ingesta de proteínas y de sodio (2, 9, 11). La información disponible, sin embargo, indica que en individuos normales la variación de la calciuria para un determinado aumento o disminución del calcio dietario, es de sólo el 6% de la cantidad ingerida. Es decir, que una duplicación de la ingesta normal de 0,8 a 1,6 g aumentará la calciuria en unos 50 mg y una disminución a la mitad (aproximadamente 0,4 g), en unos 25 mg. Las variaciones en la calciuria inducidas por la excreción de acidez fija en la orina (una consecuencia de la proteína ingerida) o por las variaciones del sodio dietario, son aún menores (2, 9-12). Aunque todos estos factores deben controlarse en estudios cuantitativos de la excreción de calcio, la utilización de una muestra suficientemente grande de la población, abarcará sujetos con suficientes variaciones dietarias para incluir en los rangos de normalidad las variaciones, relativamente pequeñas, inducidas por estos factores.

Teniendo en cuenta esas consideraciones, los resultados obtenidos en el presente estudio son significativos, en vista de su similitud con los encontrados en otras poblaciones (23, 33). Utilizando el análisis estadístico en una sola dirección (por encima del promedio normal), el límite de normalidad para el 95% de la población es de 295 mg/día en varones y 255 mg/día en mujeres, casi idénticos a los recomendados por otros autores (21, 22, 29, 30).

En 1976 se inició en nuestro laboratorio el análisis cuantitativo de los cálculos urinarios con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica. Hasta enero de 1981 se habían analizado 448 cálculos, de los cuales 399 (89%) eran cálcicos, lo que sugiere un tipo de enfermedad litiasica en Colombia similar a la registrada en Estados Unidos y Europa Occidental (15, 34). Esta similitud es tanto mayor por cuanto el análisis de la composición de los cálculos indica claramente el predominio del oxalato de calcio (Tabla 3), puro o mezclado con otros componentes en menor proporción, lo que constituye también una característica de los cálculos provenientes de los países industrializados (35-37).

Una minoría de los pacientes que producen cálculos cálcicos padecen de una enfermedad primaria (14,19, 20, 38). Entre los pacientes estudiados en nuestra serie encontramos solamente un caso de sarcoidosis con hipercalcemia, hipercalcemia e hiperuricemia, en el cual la litiasis fue probablemente un evento secundario a la enfermedad de base. Infortunadamente no tuvimos acceso a las historias clínicas de aproximadamente la tercera parte de los pacientes estudiados, de manera que no podemos cuantificar con precisión la incidencia de litiasis secundaria en el grupo global. Es interesante anotar, sin embargo, que en 29 casos consecutivos provenientes de un solo centro (el Hospital Militar Central de Bogotá), en un período de dos años, no se registraron casos de litiasis secundaria.

Estos datos sugieren que la litiasis secundaria es también infrecuente entre nosotros, aunque no se pueda descartar la posibilidad de que una vez identificada la enfermedad primaria tratable, el médico pierda interés en analizar la composición del cálculo urinario.

El estudio de los pacientes con urolitiasis cálcica idiopática debe incluir determinaciones de calcio, fósforo y ácido úrico en sangre y en orina de 24 horas. La anomalía más frecuentemente encontrada es la hipercalcemia, de la cual se reconocen variedades absortivas, resortivas y renales. No obstante, esta anomalía es similar a la que le sigue en frecuencia: el hiperparatiroidismo primario. Ambas presentan hipercalcemia, una definida tendencia a la hipofosfatemia y pueden cursar con niveles circulantes elevados de hormona paratiroidea (39). El hallazgo diferencial más importante es la hipercalcemia, con frecuencia sólo marginal (32). Un grupo menor de pacientes presenta solamente hiperuricosuria, que favorece la formación y crecimiento de cálculos cálcicos por epitaxis (19,23,40). En ellos el tratamiento es fácil y efectivo con Alopurinol por lo que su identificación es de gran importancia (41). Como lo hemos anotado más arriba, muchos pacientes con litiasis cálcica tienen tendencia a la hipofosfatemia, de manera que este hallazgo, excepto en los casos más extremos, es de limitada utilidad. Sin embargo, puede dirigir al clínico a los pacientes que padecen de una pérdida renal primaria de fosfato, en quienes la administración de fosfato oral puede controlar la enfermedad (42,43).

Entre los pacientes referidos a nuestro laboratorio, solamente 65 tuvieron estudios completos y se incluyeron en la Tabla 4. Sólo dos pacientes presentaron franca hipercalcemia; una mujer de 46 años que se está estudiando actualmente para hiperparatiroidismo primario y un paciente de sexo masculino en quien se hizo el diagnóstico de sarcoidosis. Siete pacientes (10,8%)

presentaron hipercalcemia marginal. Ese número es elevado si se compara con otras series (14,40) y puede indicar una enfermedad subyacente inductora de hipercalcemia. Nuestras recomendaciones para este grupo incluyen la cuidadosa investigación de enfermedades hipercalcemiantes primarias y especialmente de hiperparatiroidismo primario. De particular importancia son las determinaciones de la fracción ionizada de calcio y de los niveles circulantes de hormona paratiroidea (2,3).

Los resultados de nuestra serie indican que nueve pacientes (13,8%) presentaron hipercalcemia. Ese porcentaje es algo menor que el encontrado en otras partes del mundo (14,40). El hallazgo podría explicarse si se acepta que muchos de nuestros pacientes, referidos por otros centros, no recibieron instrucciones de normalizar la ingesta de calcio antes del análisis de orina. Algunos autores han presentado evidencia de que los pacientes litiasicos hipercalcémicos pueden normalizar la excreción de calcio si la dieta es suficientemente baja en este elemento (38,44,45); otros, en cambio, mantienen que los pacientes hipercalcémicos continúan siéndolo a todos los niveles de ingesta dietaria de calcio (12,46). Es frecuente que los pacientes litiasicos disminuyan drásticamente la ingesta de calcio y por eso nosotros recomendamos rutinariamente que el paciente normalice dicha ingesta al menos 10 días antes de los estudios de laboratorio. Como muchos de nuestros pacientes fueron referidos de fuera de Bogotá, es bien posible que ellos tuvieran dietas bajas en calcio que enmascararon algunos de los casos de hipercalcemia. Esa posibilidad nos parece más probable que la alternativa de que entre nosotros el porcentaje de hipercalcémicos sea menor.

Utilizando la categoría de hipercalcemia marginal, calculada para una ingesta cálcica inferior a la mitad de lo considerado normal (12), se incluyen como hipercalcémicos 16 pacientes más, para un total de

24,6%, un número más cercano a las estadísticas de otros grupos (14,40). Nuestras recomendaciones para esos pacientes incluyen la restricción de la ingesta diaria de calcio y la administración de diuréticos tiazídicos en dosis terapéuticas usuales. Un estudio adicional relativamente sencillo puede diferenciar las variedades absorptiva y renal de hipercalcemia y, en este último grupo, a los perdedores de fosfato en la orina; para ellos y para los pacientes que no tienen hipercalcemia, la utilización de fosfatos orales puede ayudar a controlar la enfermedad (42, 43).

El análisis de los pacientes litiasicos consignado en la Tabla 4 debe considerarse solamente como preliminar ya que, por una parte, no se puede determinar si son representativos de la población de pacientes litiasicos en Colombia. Además, se trata del estudio retrospectivo de un grupo heterogéneo de pacientes, referidos por centros médicos de distintas partes del país, con criterios probablemente disímiles, y en quienes no se puede determinar la incidencia de litiasis secundaria. No obstante, es en nuestra opinión de considerable interés porque ofrece la oportunidad de intentar una clasificación metabólica de los pacientes litiasicos y contribuye a la descripción de la enfermedad en el país, permitiendo además identificar dificultades metodológicas que se deben subsanar en estudios futuros.

### SUMMARY

Serum calcium and twenty-four hour urine calcium content values were determined in normal Colombian volunteers using atomic absorption spectrophotometry. The average serum calcium value was  $9.76 \pm 0.36$  mg/100 ml; there was not any significant difference between the two sexes. Urinary calcium excretion was up to 295 mg in 24 hours for normal males and 255 for normal females. The differences between sexes were not statistically significant. The overall values for the two variables were very similar to those found for

other world populations. The influence of dietary calcium, protein and sodium on urinary calcium excretion is discussed.

Four-hundred and forty-eight urinary stones from an equal number of patients were studied retrospectively; 393 (89%) of them were found to be calcic, and in 83.7% the main constituent was calcium oxalate. The similarity between this type of urolithiasis and that described as endemic in Europe and the United States is stressed once again. In 65 patients with calcic stones, blood and urine studies for calcium, phosphor and uric acid contents, allowed their further classification in different metabolic categories: 24.6% had hypercalcemia; 29.2% had hypercalcemia, and 7.7% had hyperuricosuria. In 46.1% of the patients, no abnormalities were found with the methods being used, and the remaining patients had more than one abnormality.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— WILLIS JB. Determination of Calcium and Magnesium in urine by Atomic absorption spectroscopy. *Anal Chem* 1961; 33: 556-559.
- 2.— McCARRON DA. LUFT F. KRUTZIC S. RANKIN L. McLUNG MR. BENNETT WM. Ionized Calcium, UCa V and PTH response to chronic Na loading. *Clin Res* 1979; 27: 42a-46a.
- 3.— MULDOWNY FP. FREANEY R. McMULLIN JP et al. Serum ionized calcium and parathyroid hormone in renal stone disease. *QJ Med* 1976; 45: 75-86.
- 4.— PEACOCK M, KNOWLES F. NORDIN BEC. Effect of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *B Med J* 1968; ii: 729-731.
- 5.— HENNEMAN PH. BENEDICT PH. FORBES AP. DUDLEY HL. Idiopathic Hypercalcemia. *N Engl J Med* 1958; 259: 802-807.
- 6.— ALBRIGHT F. HENNEMAN PH. BENEDICT PH. FORBES AP. Idiopathic hypercalcemia (a preliminary report). *Proc Roy Soc Med* 1953; 46: 1077-1081.
- 7.— TORIBARA TY. TEREPAKA AR. DEWEY PA. The ultrafiltrable calcium of human serum. I-Ultrafiltration methods and normal values. *J Clin invest* 1957; 36: 738-748.
- 8.— ADAMS ND. GRAY RW. LEMANN J jr. The effect of CaCO<sub>3</sub> loading and dietary calcium deprivation on plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 1008-1016.

- 9.— LINKSWILER HM, JOYCE CL, ANAND CR. Calcium retention of young adult males as affected by level of protein and of calcium intake. *Trans NY Acad Sci* 1974; 36: 333-340.
- 10.— KLEEMAN CR, BOHANNAN J, BERNSTEIN D et al. Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115: 29-32.
- 11.— MEYER WJ III, TRANSBOL I, BARTTER FC et al. Control of calcium absorption: effect of sodium chloride loading and depletion. *Metabolism* 1976; 25: 989-993.
- 12.— LEMANN J, ADMS ND, GRAY RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301:535-541.
- 13.— SMITH LH. Etiology and treatment of calcium urolithiasis. *Proceedings of the VII International Congress of Nephrology*. Basel: S. Karger; 1978: 379-386.
- 14.— COE FL, KECK J, NORTON MA. The natural history of calcium urolithiasis. *JAMA* 1977; 238: 1519-1523.
- 15.— ORDOÑEZ J, DE REINA G. Comentarios a la epidemiología de la urolitiasis en Colombia y el mundo. *Acta Med Col* 1978; 2: 105-109.
- 16.— ORDOÑEZ J. Urolitiasis. *Acta Med Col* 1980; 2 (suppl. A): 147-151.
- 17.— FISKE CH, SUBBAROW Y. The colorimetric determination of phosphorous. *J Biol Chem* 1925; 66: 275-279.
- 18.— KAGEYAMA N. Enzymatic spectrophotometry procedures. *Clin Chem Acta* 1971; 31: 421-426.
- 19.— ORDOÑEZ J. Diagnostico y manejo clinico del paciente con urolitiasis. *Acta Med Col* 1978; 2: 111-124.
- 20.— SMITH LH. Medical evaluation of urolithiasis. *Urol Clin North Amer* 1974; 1:241-260.
- 21.— WILLIAMS HE. Nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 1974; 290: 33-38.
- 22.— YENDT ER. Renal Calculi. *Can Med Assn J* 1970; 102: 479-489.
- 23.— COE FL, KAVALACH AG. Hypercalciuria and hiperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1344-1350.
- 24.— PACK CYC. Disorders of stone formation. In: BRENNER BM, RECTOR F, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1976: 1326-1354.
- 25.— TIETZ NW. Blood gases and electrolytes. In: TIETZ N, ed. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1976:906-908.
- 26.— MARGOSHES M, VALEE BL. Flame photometry and spectrometry. principles and applications. In: MARGOSHES M, VALLEE BL, eds. *Methods of Biochemical Analysis*. New York: Interscience Publishers; 1956: 152-157.
- 27.— KEATING FR jr, JONES JD, ELVEBACK LR, RANDALL RV. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorous, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin and blood urea. *J Lab Invest* 1969; 73:825-834.
- 28.— PACK CYC, FETHER C, TOWNSEND J et al. Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Comparison of results with those of inpatient evaluation. *Am J Med* 1978; 6: 979-987.
- 29.— SMITH LH. Calcium-containing renal stones. *Kidney Int*. 1978; 13: 383-389.
- 30.— MULDOWNNEY P. Diagnostic approach to hipercalciuria. *Kidney Int* 1979; 16: 637-648.
- 31.— PACK CJC, MASAHIRO O, LAWRENCE FC, SNYDER W. The Hipercalciurias. *J Clin Invest* 1974; 54: 387-400.
- 32.— PURNELL DC, SMITH LL, SCHOLZ DA, ELVEBACK AR, ARNAUD CD. Primary Hiperparathyroidism: a prospective study. *Am J Med* 1971; 50: 670-678.
- 33.— HODKINSON A, PIRAH LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958; 46: 10-18.
- 34.— PRIEN EL. The riddle of urinary stone disease. *JAMA* 1971; 216:503-507.
- 35.— PRIEN EL, PRIEN EL jr. Composition and structure of urinary stone. *Am J Med* 1968; 45: 654-672.
- 36.— JOHNSON CM, WILSON DM, O'FALLON WM, MALEK RS, KURLAND LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979; 16:624-631.
- 37.— GROSSMAN W. The current urinary stone wave in central Europe. *Brit J Urol* 1938; 10: 46-54.
- 38.— BROADUS AE, THIER SO. Metabolic basis of renal-stone disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 839-845.
- 39.— COE FL, CANTERBURY FM, FIRPO JJ, REISS E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; 52: 134-142.
- 40.— COE FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978; 13:418-426.
- 41.— COE FL, RAISEN L. Allopurinol treatment of uric acid disorders in calcium-stone. *Lancet* 1973; i: 129-131.
- 42.— ETTINGER B. Recurrent nephrolithiasis. Natural history and effect of phosphate therapy. *Am J Med* 1976; 61: 200-206.
- 43.— BERNSTEIN DS, NEWTON S. The effect of oral sodium phosphate on the formation of renal calculi and idiopathic hypercalciuria. *Lancet* 1966; ii: 1105-1107.
- 44.— PEACOCK M, HODGKINSON A, NORDIN C. Importance of dietary calcium in the definition of hipercalciuria. *Br Med J* 1967;3:469-471.
- 45.— PEACOCK M, KNOWLES F, NORDIN C. Effect of calcium administration and deprivation on serum and urine calcium in stone-forming and control subjects. *Br Med J* 1968; 2: 729-731.
- 46.— LEMANN J Jr, DOMINGUEZ JH, GRAY RW. Idiopathic hypercalciuria: a defect in phosphate and vitamin D metabolism?. In: FINOAYSON B, THOMAS WC jr. ed. *International Colloquium on Renal Lithiasis*. University Presses of Florida; 1976: 276-290.