

Hipocitraturia en la nefrolitiasis cálcica: Su incidencia en las formas hipercalciúricas y normocalciúricas

A. Torres, G. Balaguer*, S. Suria, M.^a T. Concepción*, P. Valido, V. Lorenzo, D. Hernández,
M. A. Getino, A. Zaera*, B. Alarcó* y J. M. González-Posada

Servicios de Nefrología y * Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Canarias.

RESUMEN

El citrato urinario es un inhibidor de la cristalización de las sales cálcicas. Sin embargo, su papel en la génesis de la nefrolitiasis cálcica (NLC) no está bien establecido. Estudiamos un total de 55 enfermos consecutivos, no seleccionados, con NLC no secundaria a alteraciones sistémicas (hipercalcemia, acidosis tubular, síndromes diarreicos, estados hiperoxalúricos, etc.), infección urinaria o fármacos (34 ± 10 años; 28 varones y 27 mujeres). Como grupo control utilizamos 24 sujetos normales (35 ± 10 años, 11 varones y 13 mujeres). En todos se realizó un protocolo estándar que incluía la oxaluria (método enzimático) y citraturia (citrato-liasa) en dos muestras de orina de veinticuatro horas. Los enfermos con hipercalciuria idiopática (HCl; $n = 30$) se diferenciaron de los controles por excretar, aparte de más calcio, más magnesio y ácido úrico y por reabsorber menos fósforo. Los normocalciúricos (NC; $n = 25$) por excretar menos citrato ($0,20 \pm 0,08$ vs $0,34 \pm 0,21$ mg/dl GFR; $p < 0,001$), y en menor medida, por reabsorber menos fósforo ($TmPO_4/GFR$: $3,24 \pm 0,56$ vs $3,61 \pm 0,65$ mg/dl; $p < 0,05$). Se demostró hipocitraturia (< 270 mg/día; valor mínimo de los controles) en 19 enfermos (35 %): ocho del grupo HCl (27 %) y 11 del grupo NC (44 %). Un total de ocho enfermos (15 % del total, 32 % del grupo NC) mostraron hipocitraturia como única alteración metabólica (hipocitraturia aislada). La hipocitraturia idiopática es un trastorno frecuente en la NLC, en especial en los enfermos normocalciúricos. La determinación de la citraturia y la corrección de la hipocitraturia, si la hubiera, deberían ser incluidos en el control rutinario de estos enfermos.

Palabras clave: **Nefrolitiasis cálcica. Hipocitraturia.**

HYPOCITRATURIA IN CALCIUM NEPHROLITIASIS: ITS PREVALENCE IN HYPERCALCIURIC AND NORMOCALCIURIC FORMS

SUMMARY

Urinary citrate is a potent inhibitor of calcium salt crystallization. However, its role in the genesis of calcium nephrolithiasis (CNL) remains controversial. A total

Recibido: 22-VI-89.
En versión definitiva: 21-XI-89.
Aceptado: 21-XI-89.

Correspondencia: Dr. D. Armando Torres Ramírez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Tenerife.

of 55 consecutive unselected patients with CNL (34 ± 10 y.; 28 males and 27 female), and 24 normal individuals (35 ± 10 y.; 11 male and 13 female) were studied. Urinary infection, drugs and systemic alterations (hypercalcemia, renal tubular acidosis, diarrheic syndromes, and hyperoxaluric states), were excluded. A standard protocol which included two 24 h. urine determinations of oxaluria (enzymatic method) and citraturia (citrate-lyase) was followed for each individual. Idiopathic hypercalciuria (IH) patients ($n = 30$) excreted more calcium, magnesium and uric acid, and reabsorbed less phosphorus than normal controls. Normocalciuric (NC) patients ($n = 25$), excreted less citrate, as the main abnormality, (0.20 ± 0.08 vs 0.34 ± 0.21 mg/dl; $p < 0.001$) and, to lesser extent, reabsorbed less phosphorus ($TmPO_4/GFR: 3.24 \pm 0.56$ vs 3.61 ± 0.65 mg/dl; $p < 0.05$). Hypocitraturia (< 270 mg/d, the lowest value of controls) was observed in 19 patients (35 %): 8 IH (27 %) and 11 NC (44 %). A total of 8 patients (15 % of all patients; 32 % of NC) showed hypocitraturia as the only abnormality.

The so called idiopathic hypocitraturia is a frequent finding in CNL, particularly in the NC group. Therefore, routine determination, and correction if low, of urinary citrate must be included in the management of patients that form calcium stones.

Key words: **Calcium nephrolithiasis. Hypocitraturia.**

Introducción

La importancia del citrato en la nefrolitiasis radica en su efecto inhibitor de la cristalización de las sales cálcicas en la orina. Por una parte, forma complejos solubles con el calcio, lo cual reduce la saturación urinaria de oxalato y fosfato cálcico^{1, 2}. Por otro lado, el citrato urinario inhibe la agregación³ y crecimiento⁴ del cristal. En determinadas formas de litiasis secundaria, como la acidosis tubular renal, los síndromes diarreicos, y el uso de acetazolamida, la hypocitraturia juega un papel patogénico importante⁵⁻⁸. También se ha demostrado hypocitraturia en la hipocaliemia, que cuando es inducida por tiazidas puede limitar su eficacia en el tratamiento de la hipercalciuria idiopática^{9, 10}. En la infección urinaria la hypocitraturia se debe a un consumo bacteriano postrenal¹¹. Sin embargo, su incidencia en la litiasis cálcica no secundaria a trastorno sistémico, fármacos o infección, es menos conocida, oscilando según las series entre el 15 y el 44 %^{6, 8, 12-14}, siendo además muy escasos los trabajos en los que ésta se pormenorice para las diferentes alteraciones metabólicas^{6, 14}. La reciente demostración de que la administración oral del citrato potásico en esta situación normaliza la citraturia y reduce significativamente la actividad litiasica^{15, 18} ha incrementado el interés en esta patología.

En el presente trabajo nos propusimos, además de conocer la incidencia de hypocitraturia en una serie de enfermos con nefrolitiasis cálcica no secundaria no seleccionados y clasificados según su trastorno metabólico, analizar los parámetros urinarios que

mejor les separan de un grupo control de sujetos normales.

Material y métodos

Enfermos

Se estudiaron un total de 55 enfermos consecutivos, no seleccionados, de 34 ± 10 años de edad (28 varones; 27 mujeres), con nefrolitiasis cálcica recidivante (al menos dos episodios expulsivos o incremento de calcificaciones parenquimatosas previas). Ninguno había recibido tratamiento farmacológico y en todos el urocultivo fue negativo. La litiasis no fue secundaria a ningún trastorno sistémico, como acidosis tubular renal, hipercalcemia, sarcoidosis, síndromes diarreicos o malabsortivos, hiperuricemia, o estados hiperoxalúricos (hiperoxaluria primaria o entérica).

También se estudió un grupo control de 24 sujetos normales, sin enfermedad conocida, de 35 ± 10 años de edad (11 varones; 13 mujeres). Ningún sujeto estudiado padecía insuficiencia renal.

Protocolo de estudio

Tanto los enfermos como los controles fueron estudiados ambulatoriamente, con su ingesta y hábitos normales. En todos ellos se recogieron dos muestras de orina de veinticuatro horas utilizando como único conservante cristales de timol¹⁹. Entre las ocho y nueve de la mañana, después de cada recogida de orina de veinticuatro horas, se extrajo a los sujetos de

estudio, en ayunas, una muestra de sangre sin éstasis y se recogió una muestra de orina recién emitida para medir el pH.

Determinaciones bioquímicas

Tanto en sangre como en orina se determinaron los niveles de creatinina, ácido úrico, calcio total, magnesio y fósforo por autoanalizador, excepto los de calcio urinario y los de magnesio plasmático y urinario, que fueron determinados por espectrofotometría de absorción atómica. El sodio, potasio y cloro se midieron en sangre y orina con un fotómetro de llama, y el CO₂ total, en sangre venosa por un método estándar (Radiometer, Copenhague). En orina se determinaron los niveles de oxalato por método enzimático (Sigma), y de citrato, también por un método enzimático (citrato-liasa), utilizando un kit comercial (Boehringer-Mannheim)⁶.

Expresión de los valores urinarios

La excreción urinaria de cada parámetro se expresó como concentración, excreción por día y excreción por decilitro de filtrado (cociente concentración urinaria de sustancia/creatinina en orina multiplicado por la creatinina plasmática en mg/dl). La tasa máxima de reabsorción del fósforo se calculó a partir del fósforo plasmático y del porcentaje de su reabsorción tubular, según el normograma de Walton y Bijvoet²⁰. Para cada individuo se utilizó la media de las dos determinaciones realizadas.

Los enfermos con más de 4 mg/kg/día de calcio urinario se consideraron portadores de hipercalcemia idiopática. Cuando la calciuria era mayor de 0,14 mg/dl de filtrado glomerular sin cumplirse el re-

quisito anterior el enfermo se consideró hipercalcémico, pues pudo existir una recogida incompleta de orina. Ningún sujeto control cumplió alguno de estos criterios ni excretó menos de 270 mg/día de citrato, por lo que escogimos este valor para definir la hipocitraturia.

Método estadístico

Los valores se expresaron como $X \pm DS$. Se utilizaron la t de Student para datos no emparejados y la r de Pearson para el análisis estadístico de los resultados.

Resultados

En la tabla I se expresan los valores urinarios en los controles, en los enfermos con hipercalcemia idiopática (HCI) (n = 30; 54,5 %) y en aquellos con normocalciuria (NC) (n = 25; 45,5 %). Ambos grupos mostraron una mayor diuresis y un pH en ayunas más alcalino que los controles. Los enfermos con HCI se diferenciaron de los controles principalmente por excretar menos citrato y en menor medida por reabsorber menos fósforo.

Recientemente se ha confirmado que las mujeres excretan más citrato que los hombres¹⁹, por lo que en la tabla II se expresa la citraturia separando ambos sexos. Las mujeres normales excretaron más citrato que los varones, aunque la diferencia sólo fue significativa para la concentración urinaria del mismo (t = 2; p < 0,05). Las diferencias entre enfermos NC y controles de la tabla I siguieron manteniéndose para ambos sexos.

En los enfermos estudiados los niveles de pH urinario y los de citrato en cualquiera de sus expresio-

Tabla I. Valores urinarios en el grupo control y en los enfermos

	Normales (n = 24)	Hipercalcémicos (n = 30)	Normocalcémicos (n = 25)
Volumen (ml/24 h)	1.210 ± 450	1.980 ± 1.070 *	1.540 ± 560 ***
pH	5,52 ± 0,42	6 ± 0,67 **	5,93 ± 0,74 ***
Sodio (mEq/24 h)	139 ± 58	122,41 ± 40,83	133,22 ± 61,60
Calcio (mg/dl FG)	0,08 ± 0,03	0,21 ± 0,07 *	0,09 ± 0,03
Calcio (mg/l)	139,26 ± 66,04	182,20 ± 78,42 **	130,27 ± 75,92
Magnesio (mg/dl FG)	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,05 ***	0,06 ± 0,04
Magnesio (mg/l)	76,90 ± 28,55	77,46 ± 75,75	69,12 ± 28,54
TmPO ₄ /GFR (mg/dl FG)	3,61 ± 0,65	2,98 ± 0,79 **	3,24 ± 0,56 ***
Acido úrico (mg/dl FG)	0,27 ± 0,09	0,39 ± 0,23 **	0,29 ± 0,12
Acido úrico (mg/l)	431,41 ± 13,50	364,60 ± 148,27 ***	366,05 ± 217,62
Oxalato (mg/24 h)	20,84 ± 7,65	24,45 ± 8,42	22,94 ± 9,49
Oxalato (mg/l)	18,94 ± 8,37	16,40 ± 8,60	14,65 ± 8
Citrato (mg/dl FG)	0,34 ± 0,21	0,29 ± 0,17	0,20 ± 0,08 **
Citrato (mg/24 h)	657,20 ± 423	501,7 ± 308,6	383 ± 215,2 **
Citrato (mg/l)	635,22 ± 595	314,12 ± 203,2 ***	298,28 ± 213,45 **

* Con respecto a los normales p < 0,001.

** Con respecto a los normales p ≤ 0,01.

*** Con respecto a los normales p ≤ 0,05.

Tabla II. Citrato urinario en controles y enfermos, por sexos

		Citrato (mg/dl FG)	Citrato (mg/24 h)	Citrato (mg/l)
Normales (n = 24)	Mujeres (n = 13)	0,39 ± 0,26	715,54 ± 518,38	832,27 ± 753,53
	Varones (n = 11)	0,28 ± 0,11	588,18 ± 283,61	402,33 ± 150,79
Hipercalcúricos (n = 30)	Mujeres (n = 16)	0,32 ± 0,24	490,36 ± 371,13	336,88 ± 249,35 *
	Varones (n = 14)	0,26 ± 0,10	512,94 ± 246,00	288,26 ± 137,88
Normocalciúricos (n = 25)	Mujeres (n = 11)	0,22 ± 0,07 *	388,47 ± 238,17 *	316,03 ± 274,09 *
	Varones (n = 14)	0,17 ± 0,08 *	377,49 ± 192,17 *	268,26 ± 158,86 *

* Con respecto a los normales del mismo sexo $p < 0,05$.

nes no se correlacionaron. Sin embargo, la calciuria y la citraturia, sobre todo expresadas en mg/dl de filtrado glomerular, se correlacionaron de manera directa y significativa ($r = 0,55$; $p < 0,001$). No se encontraron otras correlaciones entre los parámetros estudiados.

Del total de enfermos (n = 55), 19 (35 %) mostraron hipocitraturia (< 270 mg/día), ocho del grupo HCl (27 %) y 11 del NC (44 %).

Trece enfermos (24 %) mostraron hiperuricosuria definida como valores por encima del más alto de los controles (0,45 mg/dl FG en varones y 0,40 mg/dl en mujeres). Diez eran hipercalcúricos (33 %) y tres normocalciúricos (12 %).

Un trastorno triple (hipercalcemia + hiperuricosuria + hipocitraturia) apareció en cuatro enfermos (7 %).

Un total de ocho enfermos (15 % del total, 32 % de los NC) mostraban hipocitraturia como única alteración metabólica (hipocitraturia aislada).

Discusión

En la denominada nefrolitiasis cálcica idiopática (NLCI), es decir, aquella no secundaria a trastornos sistémicos, las anomalías metabólicas presentes suelen ser: hipercalcemia idiopática en el 40-60 % de los casos, hiperuricosuria e hiperoxaluria dietética, quedando un número considerable de casos en los que no se descubre alteración alguna y que oscila entre el 20-40 % de los casos según las series^{6, 19, 21, 22}. El papel que un déficit de inhibidores de la cristalización de las sales cálcicas urinarias juega en la génesis de la NLCI está menos establecido. El citrato urinario se asocia al calcio formando complejos solubles, lo cual supone en condiciones normales el 45 % del calcio urinario total y el 90 % del calcio no iónico²³. Es, por tanto, previsible que un déficit de citrato aumente la saturación urinaria de sales cálcicas.

Los valores de citraturia en nuestro grupo control, globales o separados por sexo, fueron superponibles a los de otros autores^{6, 14, 19}. También confirmamos la existencia de una mayor citraturia en las mujeres normales con respecto a los hombres¹⁹, y aunque las diferencias en los parámetros de eliminación de citrato no alcanzaron significación estadística por el pequeño número de casos, sí que lo hizo la concentración urinaria de citrato (tabla II). Esto puede explicar la menor incidencia global de NLCI entre la población femenina^{19, 21}.

Como han observado otros autores^{24, 25}, nuestros enfermos con hipercalcemia idiopática excretaron más magnesio y ácido úrico que los controles (tabla I), a la vez que mostraron una menor reabsorción tubular máxima de fósforo (tabla I)^{26, 27}. El significado patogenético de esta última alteración ha sido motivo de muchas controversias, en especial su posible relación con una síntesis excesiva de calcitriol²⁶⁻²⁹. Recientemente hemos comprobado, como otros autores²⁹, que se trata de dos alteraciones coexistentes, pero sin relación causa-efecto entre sí³⁰. Si bien la excreción de citrato en estos enfermos como grupo no fue inferior a la de los controles (tabla I), un 27 % de ellos mostró franca hipocitraturia, cifra similar a la observada por Nicar y cols.⁶. Esta anomalía puede contribuir al riesgo litogénico de estos enfermos, en especial después de iniciar el tratamiento con tiazidas, que a través de una hipocalcemia pueden descender aún más la citraturia^{9, 10}.

Por otro lado, los enfermos normocalciúricos mostraron una menor citraturia que los controles como principal anomalía, siendo la calciuria, uricosuria y oxaluria similares en ambos grupos (tabla I). Estas diferencias persistieron cuando se analizaron ambos sexos por separado (tabla II). Esta es una evidencia indirecta del papel primordial que la hipocitraturia juega en la génesis de la NLCI en este grupo de enfermos. En efecto las dos únicas anomalías encontra-

das en este grupo fueron hipocitraturia en el 44 % de los casos e hiperuricosuria en el 12 %, de tal manera que en el 32 % (15 % del total de la serie) la hipocitraturia fue el único trastorno metabólico encontrado. La reciente demostración de que la corrección de esta anomalía tras el tratamiento con citrato potásico oral disminuye de manera dramática la tasa de recidiva de la litiasis^{15, 18}, es un argumento adicional para incluir de manera rutinaria en el estudio de la nefrolitiasis la determinación de la citraturia, técnica que, por otro lado, está al alcance de la mayoría de los centros y es de bajo coste.

Entre los factores capaces de producir hipocitraturia el estado del equilibrio ácido-base es el más importante. Este es el responsable de la hipocitraturia en la acidosis tubular renal^{5, 6, 8}, en los síndromes diarreicos crónicos^{6, 31} y en los estados hipocaliémicos (por acidosis intracelular)^{5, 9}. Ninguno de nuestros enfermos hipocitraturicos mostró alguna de estas alteraciones. Aunque ninguno sufría acidosis espontánea, el pH urinario en ayunas era mayor al de los controles (tabla I), hecho ya observado en otras series¹⁴ y que podría tener su origen en una acidosis tubular incompleta. Sin embargo, Nicar y cols.⁶ han demostrado en estos enfermos una acidificación tubular normal tras una sobrecarga oral de cloruro amónico a pesar de no alcanzar un pH urinario en ayunas menor de 5,4. Este hecho, y la ausencia de correlación en nuestros enfermos entre este parámetro y la citraturia hacen poco probable esta hipótesis. Recientemente se ha demostrado que una ingesta rica en proteínas animales, a través de la sobrecarga de residuos ácidos que implica, puede descender la citraturia³². Si bien en este trabajo no se ha profundizado en este aspecto, probablemente sea un aspecto a investigar en el futuro.

Al contrario que otros autores^{6, 14}, no encontramos una relación entre citraturia y oxaluria, tal y como ha observado Tiselius³³. Sin embargo, sí confirmamos en el total de enfermos una correlación positiva entre citraturia y calciuria^{6, 33, 34}. Es probable que el exceso de calcio urinario forme complejos con el citrato, inhibiendo su reabsorción, sin que esto signifique que la hipercalciuria impida la hipocitraturia, pues el 27 % de nuestros enfermos con hipercalciuria idiopática mostraron este trastorno.

En conclusión, nuestro estudio revela una alta incidencia de hipocitraturia en los enfermos con nefrolitiasis cálcica no secundaria, en especial en los normocalciúricos, que a la luz de los datos disponibles en la actualidad contribuye significativamente a su actividad litiásica. La determinación de la citraturia debe, por tanto, incluirse en los estudios de evaluación metabólica de estos enfermos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por la Consejería de Educa-

ción del Gobierno Autónomo de Canarias y la Caja General de Ahorros de Canarias (convocatoria 1986).

También ha sido subvencionado en parte por el Excmo. Cabildo Insular de Tenerife.

Agradecemos a Covadonga Gallo su desinteresada colaboración en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Smith LH, Meyer JL y McCall JT: Chemical nature of crystal inhibitors isolated from human urine. En Cifuentes L, Rapado A y Hodgkinson A: *Urinary Calculi, recent advances in aetiology, stone structure and treatment* 318-327, Karger, Basel, 1973.
2. Pak CYC, Nicar M y Northcutt C: The definition of the mechanism of hypercalciuria is necessary for the treatment of recurrent stone formers. En: Berlyne GM y Giovannetti S (eds.). *Contrib Nephrol* 33:136-151, Karger, Basel, 1982.
3. Kok DJ, Papapoulos SE y Bijvoet OLM: Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone formers. *Lancet* 1:1056-1058, 1986.
4. Meyer JL y Smith LH: Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary growth inhibitors. *Invest Urol* 13:36-39, 1975.
5. Simpson DP: Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am J Physiol* 244:F223-F234, 1983.
6. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K y Pak CYC: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 21:8-14, 1983.
7. Nicar MJ, Hsu MC y Fetner C: Urinary response to oral potassium citrate therapy for urolithiasis in a private practice setting. *Clin Ther* 8:219-225, 1986.
8. Breslau NA y Sakhaee K: Pathophysiology of nonhypercalciuric causes of stone. En Pak CYC (ed.): *Renal Stone Disease*. Martinus Nijhoff, Boston, 1987.
9. Pak CYC, Peterson R, Sakhaee K, Fuller C, Preminger G y Reisch J: Correction of hypocitraturia and prevention of stone by combined Thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 79:284-288, 1985.
10. Nicar MJ, Peterson R y Pak CYC: Use of potassium citrate as supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 131:430-433, 1984.
11. Conway NS: The urinary citrate excretion in patients with nephrolithiasis. *Brit J Urol* 51:30-38, 1979.
12. Menon M y Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 129:1158-1160, 1983.
13. Rudman D, Kutner MH, Reed SC, Waters WC, Gerron GG y Bleier J: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin End Metab* 55:1052-1057, 1982.
14. Schwille PO, Scholz D, Schwille J, Leutschaft R, Goldberg I y Sigel A: Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. *Nephron* 31:194-202, 1982.
15. Pak CYC y Fuller C: Idiopathic hypocitraturia calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Int Med* 104:33-37, 1986.
16. Pak CYC, Sakhaee K y Fuller C: Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kid Int* 30:422-428, 1986.
17. Pak CYC, Sakhaee K, Preminger G y Britton F: Longterm treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134:11-19, 1985.
18. Pak CYC y Adams BV: Potassium citrate therapy of nephrolithiasis. En Pak CYC. *Renal Stone Disease* 201-224, Martinus Nijhoff Boston, 1987.
19. Parks JH y Coe FL: A urinary-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 30:85-90, 1986.
20. Walton RJ y Bijvoet OLM: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:209-210, 1975.

21. Coe FL y Parks JH: Clinical approach. En Coe FL y Parks JH: *Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment* 1-37. Year Book Med. Pub., Chicago, 1988.
22. Coe FL y Parks JH: Familiar (Idiopathic) hypercalciuria. En Coe FL y Parks JH: *Nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment*. Year Book Med 108-138. Chicago, 1988.
23. Finlayson B: Calcium stones: Some physical and clinical aspects. En David DS: *Calcium metabolism in renal failure and Nephrolithiasis*. Wiley Sns. 337-382. Nueva York, 1977.
24. Martínez ME, Salinas M, De Miguel JL, Herrero H, Gómez P, García J, Sánchez-Sicilia L y Montero A: Magnesium excretion in Idiopathic Hypercalciuria. *Nephron* 40:446-450, 1985.
25. Coe FL, Strauss AL y Tembe V: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 17:662-668, 1980.
26. Shen FH, Baylink DJ, Nieken RL, Sherrard DJ, Ivey JL y Haussler MR: Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D in idiopathic hypercalciuria. *J Lab Clin Med* 90:955-962, 1977.
27. Gray RW, Wilz DR, Caldas AE y Ledmann J: The importance of phosphate in regulating plasma 1.25(OH)₂-Vitamin D₃ levels in humans: studies in healthy subjects, in calcium-stone formers and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 45:299-306, 1977.
28. Zerwekh JE: Pathogenesis of hypercalciuria. En Pak CYC: *Renal Stone Disease* 25-45. Martinus Nijhoff. Boston, 1987.
29. Broadus AG, Insogna KL y Lang R: A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin End Metab* 58:161-169, 1984.
30. Torres A, Balaguer G, Catalán P, Martínez ME, Suria S, Hernández D, González C, Valido P y Lorenzo V: Metabolismo de la vitamina D en la hipercalciuria idiopática. *Nefrología* 8(S2):43, 1988.
31. Rudman D, Dedonis HL, Foutain MT, Chandler JD, Gerrun GG, Fleming GA y Kutner MH: Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med* 303:657-661, 1980.
32. Goldfarb S: Dietary risk factors in the pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 34:544-555, 1988.
33. Tiselius HG: Urinary excretion of citrate in normal subjects and patients with urolithiasis. En Smith L, Robertson WG y Finlayson B: *Urolithiasis: Clinical and Basic Research* 39-43. Plenum Press. New York, 1981.
34. Schville PO y Sigel A: Citrate in daily and fasting urine. Results of controls, patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis, and primary hyperparathyroidism. *Invest Urol* 16:457-462, 1979.