

# Hipercaleciuria idiopática en pacientes con litiasis del tracto urinario

Oded Stempa Blumenfeld\*

## RESUMEN

La hipercaleciuria idiopática es una entidad nosológica responsable de un gran número de casos de litiasis del tracto urinario. Sin embargo, no suele ser una enfermedad en la que se piense con la frecuencia debida. Debemos entender por hipercaleciuria idiopática una excreción renal aumentada de calcio con concentraciones plasmáticas de éste dentro de límites de normalidad y habiendo descartado otras causas del trastorno. En la gran mayoría de estos casos, el defecto consiste en una absorción intestinal excesiva de calcio que, eventualmente, incrementa la llegada de este elemento al glomérulo, aumentando sus concentraciones en la orina. La identificación de esta enfermedad es especialmente útil ya que, una vez implementado el manejo adecuado, será posible disminuir la tasa de reincidencia de episodios de nefrolitiasis cálcica.

**Palabras clave:** Nefrolitiasis, hipercaleciuria idiopática.

## INTRODUCCIÓN

Sin duda alguna, la nefrolitiasis es un problema de salud que frecuentemente es motivo de solicitud de atención médica. Sin embargo, hoy, al iniciar el tercer milenio, es menester preguntarnos: ¿es éste un padecimiento adecuadamente estudiado? No hay una respuesta universal a este cuestionamiento y, más aún, pareciera que la resolución del cuadro doloroso y la extracción o destrucción de los cálculos son los únicos objetivos del tratamiento. Pocos son los que llevan el estudio del enfermo a terrenos más profundos. Es im-

## ABSTRACT

*Idiopathic hypercalciuria is a disease responsible for a great number of cases of nephrolithiasis. Nevertheless, it is not a disease about which one usually thinks. We must understand by idiopathic hypercalciuria, an increased renal excretion of calcium with serum concentrations within normal levels, having discarded other causes. The main identified mechanism consists of an excessive intestinal calcium absorption which, eventually, increases its concentrations in the urine. The identification of this disease is important since, once implemented the suitable handling, it will be possible to diminish the rate of new episodes of calcium containing nephrolithiasis.*

**Key words:** Nephrolithiasis, idiopathic hypercalciuria.

perativo averiguar la etiología de la litiasis en cada paciente pues, con esto, aumentaremos las posibilidades de evitarle episodios recidivantes, al tiempo que fomentamos un mejor ejercicio de nuestra profesión. En esta revisión, el objetivo no es mostrar un esquema de abordaje diagnóstico en aquellos pacientes con episodios de litiasis renoureteral, sino adentrar al lector a un padecimiento específico, responsable de un gran número de casos: la hipercaleciuria idiopática.

La litiasis renoureteral es un padecimiento cuya prevalencia mundial es aproximadamente de 5 a 10%. El riesgo de un individuo de presentar, al menos, un evento de litiasis del tracto urinario, sintomática o no, se estima entre 8 y 10%.<sup>1</sup> Se trata de una afección más frecuente en pacientes del sexo masculino en el que se observa una incidencia mayor alrededor de los 30 años de edad. Y aunque menos prevalente en mujeres, en este grupo de pacientes se observa un pico bimodal de presentación de acuerdo a la edad: a los 35 y a los 55 años.<sup>1</sup>

\* Endocrinología. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 07/02/07. Aceptado: 22/02/07.

Correspondencia: Oded Stempa Blumenfeld

Sur 136 núm. 116 consultorio 207-208, Col. Las Américas  
 Tel: 5272-3141, 5272-3062. Fax: 5272-2419  
 E-mail: Oded\_stempa74@yahoo.com.mx

Un cálculo renal es el resultado de la cohesión de sustancias insolubles, usualmente cristales, que se lleva a cabo en el sistema colector del riñón. Éste es un término que debe diferenciarse de la nefrocalcínosis, con la que no en raras ocasiones se confunde y que consiste en el depósito de sales de calcio en el parénquima renal.<sup>2</sup>

Más del 50% de los cálculos renales se componen, al menos en parte, de calcio; de tal forma que una clasificación global del padecimiento es con base en la presencia o ausencia de sales de calcio contenidas en los cálculos. Se llama cálculos calcareos a aquellos que contienen calcio.<sup>2</sup>

Con base en diversos estudios, se ha estimado que cerca de 70% de los pacientes con eventos de nefrolitiasis presentan cálculos que contienen calcio, aunque en diversas composiciones químicas (*Cuadro I*).<sup>3</sup>

En la población de enfermos con litiasis cárquica, un 50% tiene una excreción incrementada de calcio por vía urinaria, o sea, hipercalciuria. Por lo tanto, ésta es la alteración metabólica más frecuente entre los pacientes que desarrollan cálculos del tracto urinario.<sup>4</sup> De este subgrupo, la gran mayoría pueden ser agrupados dentro del paradigma de hipercalciuria idiopática, que sucede en el contexto de concentraciones plasmáticas normales de calcio y sin una causa identificada de incremento en la excreción renal de este elemento. Éste no es un concepto novedoso, como podría pensarse, pues fue introducido en 1953 por Albright y colaboradores.<sup>5</sup>

El mejor método para determinar si un paciente tiene hipercalciuria es mediante la determinación de

**Cuadro I.** Componentes químicos de los cálculos renoureterales y su proporción.

Componente	Proporción (%)
Oxalato y fosfato cálcico	37
Oxalato cálcico	26
Fosfato cálcico	7
Estruvita	22
Ácido úrico	5
Cistina	2
Misceláneos	≤1

las concentraciones de este ion en muestras de orina de 24 horas. Así, se considera hipercalciuria si el enfermo excreta cantidades mayores de 300 mg/24 horas (hombres) o 250 mg/24 horas (mujeres).<sup>6</sup>

Una definición más específica consiste en concentraciones de calcio en orina de 24 horas mayores a 4 mg/kg de peso ideal, indistinto para ambos sexos. Finalmente, el cálculo del índice calcio/creatinina en orina representa una herramienta más para determinar la existencia de hipercalciuria. El límite normal alto de este parámetro es de 0.2 en mujeres y 0.25 en hombres. Se considera hipercalciuria toda vez que la relación se encuentre incrementada.<sup>6</sup>

En los párrafos siguientes, será conveniente revisar escuetamente algunos mecanismos responsables de la homeostasis normal del calcio con la finalidad de comprender mejor los procesos a través de los cuales se desarrolla la hipercalciuria idiopática.

### Homeostasis del calcio

De la totalidad del calcio dentro de la economía corporal, tanto su fracción libre, como la unida a proteínas, 99% se encuentra contenido dentro del tejido óseo, en el esqueleto. Aproximadamente una proporción tan pequeña como 1% del calcio total se encuentra circulando en la sangre. Del calcio circulante, 40% se encuentra unido a proteínas, mayormente albúmina y globulinas, 50% circula en su forma ionizada, que es la biológicamente activa, y 10% se encuentra formando diferentes complejos. Las dos últimas fracciones son filtrables a través del glomérulo.<sup>2</sup>

Existen tres sitios a través de los cuales se lleva a cabo un flujo importante de calcio con el fin de mantener las concentraciones intra y extracelulares dentro de límites de normalidad: intestino (absorción), túbulos renales (reabsorción) y hueso (resorción). No será aventurado entonces, afirmar que la o las causas de la hipercalciuria idiopática se encuentran en alguno o más de uno de estos sitios.<sup>7</sup>

De la cantidad total de calcio ingerido en la dieta, que se absorbe a través del intestino, 90% lo hace en el intestino delgado, en tanto que el 10% restante de la absorción ocurre en el ciego y algunas porciones del colon ascendente.<sup>8</sup> Para la absorción por vía intestinal existen dos accesos. El

primero de ellos consiste en un sistema paracelular, no saturable, que funciona continuamente, no dependiente de vitamina D, en tanto la ingestión de calcio en la dieta sea abundante. El segundo es transcelular, saturable, absolutamente dependiente de vitamina D, cuyo funcionamiento predomina sobre el primero cuando el aporte de calcio es limitado. Mediante un sensible mecanismo de retroalimentación, este sistema es regulado a la baja al incrementar el aporte dietético de calcio. Desde la luz intestinal al interior del enterocito, el calcio pasa a través de canales de transporte facilitado denominados CaT 1 y ECaC 1 y 2, ambos con homología estimada de 90%. Una vez dentro de la célula intestinal, el calcio es transportado por una proteína, codificada en el cromosoma X, llamada calbindina D<sub>9k</sub>. Finalmente, el paso del calcio a través de la membrana basolateral del enterocito hacia el torrente sanguíneo, se lleva a cabo gracias a una bomba ATPasa, codificada en el brazo largo del cromosoma 12 (12q21): la PMCA (del inglés *Plasma Membrane Calcium ATPase*).<sup>9</sup>

En lo tocante al transporte renal de calcio, diariamente se filtran unas 270 mmol, de los cuales se reabsorbe el 98%.<sup>2</sup> El 70% del calcio filtrado a través del glomérulo se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal mediante un proceso paracelular y pasivo, es decir, a favor de un gradiente eléctrico que, a su vez, depende de la tasa de reabsorción de sodio por el transportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. Un 20% adicional del calcio filtrado se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle mediante dos efectos primordiales: el primero es paracelular, por gradiente electroquímico, y el segundo mediado por sensor de calcio, que se localiza en la membrana basolateral, monitorizando las concentraciones plasmáticas de calcio.<sup>8</sup> Esto es, si dichas concentraciones se incrementan, se activa el sensor de calcio para inhibir la actividad del cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> y ocasionar pérdida urinaria de calcio (los sensores de calcio se asocian a proteínas G inhibitorias "Gi" que, al activarse, reducen la producción de AMPc y, por lo tanto, la expresión del transportador). Las mutaciones inactivadoras del sensor de calcio a este nivel son causa de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La paracelina 1 es una proteína que tiene la fun-

ción de canal en las uniones intercelulares de la rama ascendente gruesa del asa de Henle para el paso de calcio y las mutaciones de su gen son responsables del síndrome hipomagnesemia-hipercalciuria. Finalmente, existe un tercer mecanismo de transporte renal y es el que depende de la acción de la hormona paratiroides (PTH). La PTH estimula la reabsorción tubular de calcio a través de la expresión de CaT 1 y ECaC 1 y 2, y en intercambio con cloro. Los diuréticos tiazídicos extraen cloro de las células tubulares y estimulan la reabsorción de calcio.<sup>8</sup>

En el túbulo contorneado distal, también actúa la PTH. En este segmento de la nefrona, se reabsorbe el 8% del calcio filtrado. La PTH estimula la expresión de canales apicales y calbindina D<sub>28k</sub>.<sup>8</sup>

En condiciones de equilibrio, la formación y la resorción ósea deben ser equivalentes. La PTH tiene una acción dual en el tejido óseo: formación y resorción. La pauta específica de acción depende de tres factores: 1) el tipo de hueso (trabecular o cortical), 2) la célula diana y, 3) el patrón de administración de PTH.<sup>10</sup> De esta manera, la administración pulsátil de PTH resulta en incremento de masa trabecular, en tanto que la PTH continua tiene un efecto de disminución de masa cortical. Los osteoblastos y sus precursores tienen, en su superficie, receptores para PTH. Una vez que estos receptores se unen a sus ligandos, en este caso la PTH, suceden diversos efectos dentro de esta dualidad de acción, entre los que destacan la modificación del linaje celular para fines de retrasar o evitar la apoptosis, disminución en la síntesis de colágeno tipo 1 y un aumento en la síntesis de IGF-1 (del inglés *insulin growth factor 1*). Los osteoblastos generan señales dirigidas a células precursoras de osteoclastos (preosteoclastos) para que éstos se fusionen, maduren e inicien la actividad resortiva en el hueso. De las mencionadas señales, una de las más estudiadas es la del ligando RANK. Esta es una proteína estructural de membrana de los osteoblastos que se une a un receptor específico (RANK) en la superficie de los osteoclastos o sus precursores. El ligando RANK también recibe el nombre de factor de diferenciación de osteoclastos o L-OPG. Otra proteína importante en el proceso de maduración de

los osteoclastos es el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), mismo que puede encontrarse como proteína soluble o integral de membrana. En su forma soluble es la responsable de estimular, directamente, la metamorfosis de los precursores de osteoclastos a las formas maduras.

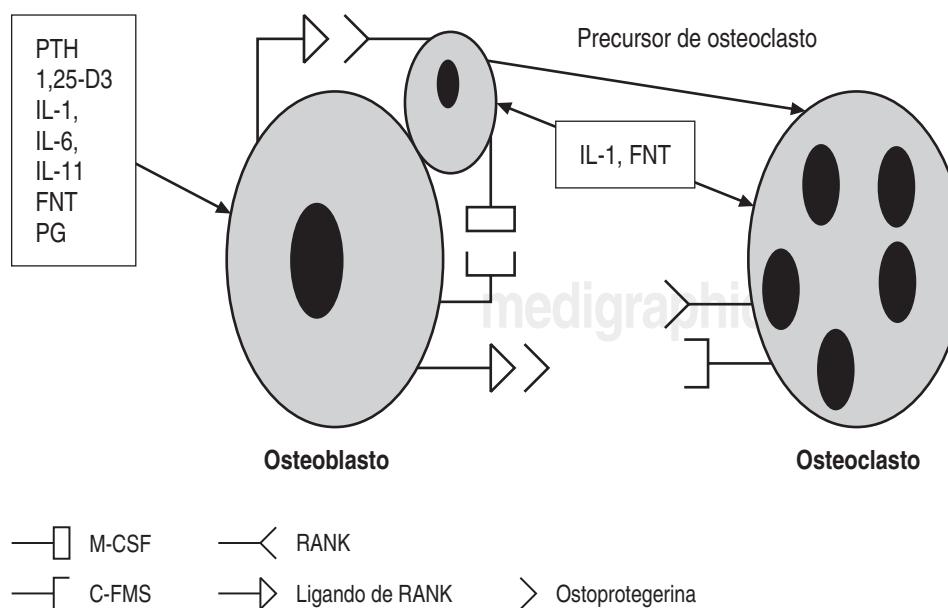
La osteoprotegerina es una proteína secretada por los osteoblastos y que, como su nombre lo sugiere, se encarga de proteger al hueso de la resorción. Es capaz de inhibir la unión del ligando de RANK a su receptor y su síntesis es bloqueada por PTH. No es aventurado afirmar que la ausencia congénita de cualquiera de estas proteínas puede resultar en padecimientos diversos del metabolismo óseo. Un ejemplo de ello es la deficiencia congénita de L-RANK, responsable de la osteopetrosis, pues no hay manera de estimular la maduración de osteoclastos. La interacción de los factores descritos se ilustra en la figura 1.<sup>10</sup>

### Hipercalciuria idiopática

Como se mencionó en los primeros párrafos, aproximadamente 50% de los pacientes con litiasis del tracto urinario presentan hipercalciuria. De este universo de casos, más del 95% se deben a hipercalciuria idiopática, es decir, en presencia de calcio plasmático normal y habiéndose descartado

otras etiologías de calcio urinario elevado. El pequeño porcentaje restante se compone, precisamente, de enfermedades que se sabe cursan con excreción urinaria elevada de calcio; por ejemplo, hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal tipo 1, aportes dietéticos incrementados de álcali, calcio y vitamina D, sarcoidosis, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, enfermedad ósea de Paget e inmovilización.

En términos de fisiopatología, la hipercalciuria idiopática, también conocida como hipercalciuria familiar idiopática benigna, tiene un trasfondo poligénico,<sup>5,11-13</sup> afecta del 2 al 4% de la población adulta y comprende tres mecanismos básicos: 1) absorción intestinal incrementada de calcio con aumento transitorio del calcio plasmático y la consecuente hipercalciuria; estos casos cursan con supresión de PTH; 2) defecto en la reabsorción tubular de calcio, lo cual ocasiona elevación de PTH (hiperparatiroidismo secundario) y, 3) defectos en la reabsorción tubular de fosfatos, lo cual aumenta la expresión génica de la 1 alfa hidroxilasa para una mayor producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Esto ocasiona una absorción intestinal mayor de calcio y fósforo que, eventualmente, causará hipercalciuria. La producción y secreción de PTH se encuentra abolida.<sup>2</sup> En un pasado reciente, este grupo de enfermedades se denominaban hipercalciuria ab-



**Figura 1.**

Maduración y formación del osteoclasto. La hormona paratiroidea (PTH), las interleucinas (IL) y las prostaglandinas (PG) funcionan como influencias humorales que favorecen la interacción entre osteoblasto y osteoclasto, gracias a la presencia de proteínas solubles y de membrana. El resultado de la interacción será la metamorfosis del osteoclasto inmaduro a su forma madura.

Abreviaturas:

FNT = Factor de necrosis tumoral.  
M-CSF = Factor estimulador de colonias de monocitos.  
C-FMS = Receptor del M-CSF.

sortiva. Sin embargo, debido al conocimiento actual de mecanismos distintos, como es la fuga renal de calcio, debe optarse por el término hipercalciuria idiopática.

Con los mecanismos expuestos, se ha propuesto una clasificación de la hipercalciuria idiopática en cuatro subgrupos que se muestran en el *cuadro II*.

En los casos de hipercalciuria tipo I y II, existe una mayor sensibilidad del enterocito al calcitriol [1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>]. Asimismo, se ha identificado un mayor número de receptores a vitamina D en osteoblastos, lo cual implica un estado resortivo perenne. Estos pacientes cursan con densidad mineral ósea baja.<sup>13</sup> La hipercalciuria tipo III se debe a una fuga renal de fosfatos y la tipo IV o hipercalciuria renal, se debe a una pérdida tubular de calcio con hiperparatiroidismo secundario.

La forma más sencilla y adecuada para llegar al diagnóstico de este grupo de padecimientos en la práctica clínica diaria, es mediante la realización de una minuciosa historia clínica, el estudio histopatológico del cálculo, ya que éste nos da la pauta del trastorno metabólico subyacente,<sup>19</sup> y la determinación de concentraciones de calcio urinario luego de una recolección de orina de 24 horas. La presencia de litiasis bilateral habla a favor de padecimientos del metabolismo del calcio. También es imperativo investigar la presencia de enfermedad calculosa en otros miembros de la familia y algunos hábitos dietéticos deben interrogarse intencionalmente, ya que el exceso en la ingestión de calcio, oxalato y sodio son factores que elevan el riesgo para promover la litogénesis.<sup>18,20</sup> Condicio-

nes que puedan asociarse a disminución en el volumen urinario deben ser investigadas y corregidas antes del establecimiento del diagnóstico de hipercalciuria idiopática. La hipercalciuria, *per se*, implica que, en cualquiera de los casos, las concentraciones de este ion deben encontrarse elevadas en la recolección urinaria de 24 horas.

Del mismo modo, es importante determinar las cifras de creatinina urinaria, toda vez que la relación calcio/creatinina en orina será mayor entre más calcio se elimine por vía renal, tal como se muestra en el *cuadro II*. Bajo la premisa que establece que la mayoría de los pacientes con hipercalciuria idiopática padecen las variedades I y II, una buena maniobra diagnóstica consiste en limitar el aporte de calcio en la dieta durante una semana y determinar nuevamente las concentraciones de calcio urinario. Sin embargo, la desventaja de este método radica en que no arrojará datos útiles en caso de hipercalciuria por trastornos tubulares. Es importante, por tanto, recordar que la hipercalciuria idiopática es un diagnóstico de exclusión. Es imperativo descartar exhaustivamente causas secundarias de hipercalciuria a priori antes de considerar esta entidad.

El *cuadro II* muestra el efecto que se obtiene en las cifras de calcio urinario de 24 horas cuando se consume un aporte regular de calcio en la dieta, aproximadamente de 1 g, así como al disminuirlo a 400 mg al día. La hipercalciuria tipo II, aunque de etiología intestinal, cursa con un defecto menos severo con el cual el calcio urinario se corrige al sacrificar el aporte al 40% del inicial.<sup>16</sup>

**Cuadro II.** Comparativo de subtipos de hipercalciuria idiopática (HI).

Parámetro	HI-I	HI-II	HI-III	HI-IV
Ca <sup>2+</sup> sérico	Normal	Normal	Normal	Normal
P sérico	Normal	Normal	Normal o ↓	Normal
PTH mi	Normal	Normal	Normal	↑
Ca <sup>2+</sup> /Cr <sub>u</sub>	↑	↑	↑	↑
Ca <sup>2+</sup> <sub>u</sub> (1 g en dieta)	↑	↑	↑	↑
Ca <sup>2+</sup> <sub>u</sub> (400 mg en dieta)	↑	Normal	↑	↑
Ca <sup>2+</sup> <sub>u</sub> (orina al azar)	Normal	Normal	↑	↑

Ca<sup>2+</sup> = Calcio. PTH = Hormona paratiroidea. <sub>u</sub> = urinario. Ca<sup>2+</sup>/Cr = Índice calcio/creatinina

## Consideraciones de tratamiento

Los pacientes con hipercalciuria idiopática se ven enormemente beneficiados con el uso de diuréticos tiazídicos, ya que estimulan la reabsorción de calcio tanto en la nefrona proximal (indirectamente) como en la distal (directamente). Son medicamentos de costos accesibles para la mayoría de la población. Entre sus efectos secundarios cabe mencionar la disminución corporal de potasio y citrato (un inhibidor natural de la litogénesis) por lo que, idealmente, debe supplementarse citrato de potasio. Asimismo, puede presentarse elevación de colesterol y sus fracciones, especialmente en pacientes con dislipidemia previa. Se recomienda iniciar esquema de tratamiento con clortalidona 25 mg al día y titular la dosis con cautela hasta un máximo de 50 mg diarios, monitorizando calcio urinario de 24 horas cada 4 semanas.<sup>14,15</sup>

Del mismo modo, debe considerarse la restricción en el aporte diario de calcio a 600–800 mg diarios. No es recomendable que la restricción sea más severa, pues puede ocasionar una absorción intestinal excesiva de oxalato como respuesta (promotor de litogénesis), así como osteopenia y, eventualmente, osteoporosis. Este punto ha sido motivo de controversia entre diversos autores. En una revisión de 2002 por Peña se hace referencia a diferentes estudios que sugieren que aportes grandes de calcio en la dieta disminuyen considerablemente la oxaliuresis, disminuyendo así la incidencia de cálculos del tracto urinario.<sup>20</sup> Diversos estudios han demostrado que los pacientes formadores de cálculos calcáreos tienen historia de baja ingestión de fibra en la dieta. Se ha comprobado que el consumo de 20-25 g diarios de fibra soluble, disminuye la absorción intestinal de calcio en 20-33%.<sup>16,17</sup>

## Conclusiones

Como es posible aducir, la hipercalciuria idiopática es un grupo de padecimientos que representan a una proporción no despreciable de pacientes con cálculos del tracto urinario. Debe entenderse como hipercalciuria idiopática, una situación en la que la

excreción urinaria de calcio se encuentra incrementada, mientras que las concentraciones plasmáticas de este ion son normales y no se ha identificado otra causa de dicho fenómeno. La gran mayoría de los pacientes con litiasis cárlica e hipercalciuria presentan este padecimiento como etiología del evento calculoso. Hoy se sabe que la hipercalciuria idiopática no es un padecimiento monogénico, sino que obedece a alteraciones identificadas en diversos loci. Aunque se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos, el más frecuente de ellos se enmarca en el contexto de una hipersensibilidad de la célula intestinal a la acción de la vitamina D activa o calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), lo que da como resultado un estado de hiperabsorción intestinal de calcio, hipercalcemia transitoria y la consiguiente hipercalciuria. El resto de los casos se deben a defectos tubulares en la retención de calcio o fosfatos. La restricción en el consumo de calcio en la dieta diaria es el pilar del tratamiento en estos casos. Asimismo, los diuréticos tiazídicos son de gran utilidad gracias a su efecto en la retención tubular de calcio.

Este artículo de revisión aborda sólo una de las causas de la nefrolitiasis. Sin embargo, debe hacerse mucho énfasis en el hecho de que los pacientes que acuden a las salas de urgencias con este problema deben ser estudiados a conciencia. Si bien es cierto que lo prioritario es aliviar el dolor y resolver el evento agudo de los pacientes; dejar el resto del proceso terapéutico en el olvido favorecerá elevar las probabilidades de nuevos episodios y demerita, en toda la extensión de la palabra, el correcto proceder del profesional de la medicina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parmar, MS. Kidney stones. *BMJ* 2004; 328: 1420-1424.
2. Monk RD, Bushinsky DA. Kidney stones. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky PS (eds). *William's Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p 1411-1425.
3. Bushinsky, DA. Renal lithiasis. En: Humes HD. *Kelly's textbook of medicine*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p 1243-1248.
4. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1141-1152.
5. Griffin, DG. A review of the heritability of idiopathic nephrolithiasis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 793-796.
6. Lindberg JS, Sprague S. Nephrolithiasis: Causes and treatment. *J Criticall Illness* 2001; 16: 446-459.

7. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 917-924.
8. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1082-1095.
9. Hoenderop JG, Hartog H, Stuiver M, Doucet A, Willems PH, Bindels RJ. Localization of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel in rabbit kidney and intestine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1171-1178.
10. Pak CY. Nephrolithiasis. *Curr Ther Endo Metab* 1997; 6: 572-576.
11. Pak CY, McGuire J, Peterson R. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol* 1981; 126: 717-719.
12. Reed BY, Heller HJ, Gilomer LW. Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3 – q24. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 86: 3907-3913.
13. Reed BY, Gilomer LW, Heller HJ. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1476-1485.
14. Rivers K, Shetty S, Menon M. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (2): 203-213.
15. Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309 (6): 344-347.
16. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P. The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1991; 67 (3): 230-236.
17. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159 (3): 654-657.
18. Pietrow PK, Karellas ME. Medical management of common urinary calculi. *American Family Physician* 2006; 74 (1): 86-94.
19. Hesse A, Straub M. Rational evaluation of urinary stone disease. *Urol Res* 2006; 34: 126-130.
20. Peña, JC. ¿Qué tanto influye una dieta variable en calcio en la litiasis recurrente de la hipercaleciuria idiopática? *Rev Invest Clin* 2002; 54 (2): 105-107.