

13. *Delgado, R. A.* Valor de la diurotizida en el tratamiento de los pacientes con litiasis cálcica idiopática. Trabajo pendiente de presentación. Camagüey, 1980.

Recibido: 13 de enero de 1979.
Aprobado: 3 de abril de 1982.

Dr. *Adolfo Delgado Rodríguez* Calle B, No. 19311, entre San Miguel del Padrón y Gabriel, Reparto Rosalía. Ciudad de La Habana.

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "MANUEL ASCUNCE DOMENECH" CAMAGÜEY.
UNIDAD DE NEFROLOGIA

Valor de la diurotizida en el paciente con litiasis idiopática cálcica

Por:

Dr. ADOLFO DELGADO RODRIGUEZ*, Lic. RUBEN DIAZ GONZALEZ**, Dra. ISABEL CARAVIA PUBILLONES*** e Int. JULIO GARCIA SANCHEZ****

Delgado Rodríguez, A. y otros. *Valor de la diurotizida en el paciente con litiasis cálcica idiopática.* Rev Cub Med 21: 5, 1982.

Esta investigación la hemos realizado para determinar el valor de la diurotizida en el tratamiento de la litiasis cálcica idiopática y los efectos secundarios que pueden derivarse durante un tratamiento prolongado. Se estudian 39 pacientes que presentan litiasis cálcica idiopática bajo tratamiento con diurotizida. La calciuria de 24 horas presentó una disminución muy significativa durante el tratamiento con flicloclorotiacida. Los valores de fósforo, sodio y potasio urinario no presentaron variaciones ostensibles. Los índices calcio-fósforo en orina no presentaron diferencias significativas. Los valores de ácido úrico sanguíneo presentaron un aumento significativo a los 6 meses, sin necesidad de llegar a realizar tratamiento con alopurinol.

* Especialista de I grado en nefrología. Jefe del servicio de nefrología. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey.

Licenciado en bioquímica. Profesor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey.

*** Especialista de I grado en urología. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey.

**** Interno rotatorio.

INTRODUCCION

La litiasis renal constituye un problema médico de suma importancia en el momento actual, tanto por su difícil interpretación patogénica, como por los daños que puede producir en el órgano afectado, desde la nefritis intersticial litiásica hasta la insuficiencia renal crónica (IRC).^{1,4}

Uno de los aspectos de mayor interés en el estudio de la formación renal litiásica ha sido el examen cuanti-cualitativo de los constituyentes de la orina.¹⁻⁵ La alta incidencia de la litiasis cálcica en el hiperparatiroidismo y en pacientes con hipercalciuria, parece estar estrechamente relacionada con un aumento de la excreción del calcio urinario.⁵⁻⁸ Sin embargo, se ha observado la ausencia de litiasis cálcica en pacientes hiper- calciúricos, existiendo litiasis cálcica en sujetos normocalciúricos, por lo que se ha entrado en valorar la presencia de otros factores que contribuyen a la inhibición de la formación litiásica tales como: magnesio, citrato, sodio, etc.^{9,12}

El calcio es el constituyente mayor del 90% de todas las litiasis renales estudiadas,^{3,13,14} ya sea asociada al carbonato, fosfato, oxalato, etc. Dentro de los diferentes tipos de litiasis, la litiasis cálcica idiopática es la de más difícil manejo, por la complejidad de factores que intervienen en su formación, así como por los pobres resultados obtenidos con las diferentes terapéuticas aplicadas. En los años recientes se han obtenido resultados sumamente halagüeños con el tratamiento médico de la litiasis cálcica idiopática, basándose estos en estudios bioquímicos urinarios.¹⁵ Dos de las líneas terapéuticas más ampliamente difundidas para prevenir la formación y el crecimiento del cálculo renal han sido: la utilización de las sales de ortofosfato y de diuréticos del tipo de las tiacidas.¹⁰⁻¹⁹

La utilización del ortofosfato se ha considerado efectiva por aumentar la excreción urinaria de factores inhibidores de la formación litiásica, llegando a prevenir la formación de la litiasis en el 90% de los pacientes.^{15,17,18,20} La terapéutica con ortofosfato ha resultado ser efectiva en los pacientes con hiperparatiroidismo y riñón esponjoso medular. No es efectiva en los pacientes con litiasis por estrumitis, en los que produce un efecto deletéreo en la función renal. La administración de hidroclorotiazida disminuye la excreción del calcio urinario, y aumenta la excreción de magnesio y citrato, siendo por estos mecanismos por los que previene la formación de la litiasis en el 80% al 85% de los pacientes tratados. Durante la terapéutica con tiacidas se ha informado un grado moderado de depleción de potasio, que puede estar acompañado de astenia, en el 25% de los pacientes que reciben esta droga. También se ha observado aumento en las concentraciones séricas de ácido úrico, lo que ha requerido en algunas ocasiones tratamiento con alopurinol. Aunque la hidroclorotiazida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la litiasis cálcica idiopática y en el riñón esponjoso medular, está contraindicada como terapéutica en los pacientes litiásicos por hiperparatiroidismo, puesto que ella puede causar un notable aumento del calcio sérico en aquellos pacientes con

trastornos del metabolismo cálcico en los cuales exista una resorción ósea aumentada.²¹

En el presente trabajo valoramos la evolución de 39 pacientes con litiasis cálcica idiopática, a quienes les instauramos tratamiento con hidroclorotiazida durante 18 meses.

MATERIAL Y METODO

En nuestro trabajo son analizados 39 pacientes con litiasis cálcica idiopática, los que para ser incluidos en este grupo tuvieron que cumplir los siguientes requisitos:

- a) No tener enfermedades capaces de predisponer la formación de litiasis (mieloma, sarcoidosis, acidosis tubular renal, etc).
- b) La imagen de la litiasis a los rayos X debe ser de densidad cálcica.
- c) Tener estudio químico del cálculo, que descarte otro tipo de litiasis (ácido úrico, etc.) y que corrobore la etiología cálcica.
- d) La cifra de calcio sanguíneo debe de encontrarse dentro de límites normales.

Todos nuestros casos cumplieron los criterios a y b, pudiendo alternar el b y c, o poseer los 4 al unísono.¹

De los casos estudiados 22 fueron masculinos, con un promedio de edad de 42,18 y 17 femeninos con un promedio de 39,88 años.

A todos nuestros enfermos se le realizaron dosificaciones sanguíneas de: calcio, fósforo, ácido úrico, creatinina, hemograma, glicemia, urograma descendente y examen óseo. Además, se dosificaron calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico, sodio, potasio en orina de 24 horas preservadas con un centímetro cúbico de formol al 10%. En el momento de la extracción sanguínea se realizó cultivo y pH urinario en una toma de chorro medio.

Durante el período que duró la investigación todos nuestros casos estuvieron sometidos a una dieta libre, y tratamiento con diurotiazida en dosis de 100 mg diarios, sin ningún medicamento asociado. Se realizaron dosificaciones bioquímicas en sangre y orina cada 45 días el primer año de estudio y cada 3 meses durante el último semestre, utilizando la metodología antes expresada.

Al término de los 18 meses del seguimiento clínico-humoral de nuestros enfermos, se le realizó un urograma descendente valorando si existió recidiva de la litiasis, en caso de permanecer si ésta aumentó de tamaño o no.

METODOS DE LABORATORIO

Para la determinación del calcio se utilizó la técnica fotométrica de Connestry,²² que se basa en la formación de un complejo coloreado de calcio con la alizarina.

Para la determinación del fósforo se utilizó la técnica colorimétrica de Fiske y Subbarow²³ que utiliza como reactivo el molibdato de amonio y el aminonoftol sulfónico.

El ácido úrico fue determinado mediante la reacción con el fosfotungstato alcalino y la siguiente medición de la solución coloreada con un fotocolorímetro, según el esquema propuesto por Henry²⁴

El magnesio fue determinado mediante la formación de un complejo coloreado con xilidilblon y para su medición fotométrica se usó el merck-sotest (Art. No. 3338 de la firma Merck-Darmstadt).

Las determinaciones de sodio y potasio se realizaron por fotometría de llama con E.E.L.-100, haciendo una curva de calibración con 17 concentraciones de ambos electrólitos.

La excreción de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y potasio urinario se expresó en mg en 24 horas.

Los datos obtenidos fueron sometidos a la prueba de Friedman,²⁵ con un nivel de significación de 0,05 y llevados a la prueba de comparación múltiple.

RESULTADOS

De los 39 pacientes estudiados, el diagnóstico de litiasis cálcica se realizó en 33 de ellos mediante rayos X; 15 presentaron estudios químicos, en 16 se recogieron datos anamnésicos de expulsión de litiasis. Trece de los enfermos tuvieron asociación de los parámetros antes mencionados.

- 4 anamnesis y estudio químico,
- 6 anamnesis y rayos X más estudio químico,
- 3 anamnesis y rayos X (cuadro I).

La distribución por grupos de edades de los pacientes litiasicos, así como el número de litiasis expulsadas puede observarse en el cuadro II, es de señalar que el mayor número de, pacientes litiasicos se encontró

CUADRO I

DIAGNOSTICO DE LA LITIASIS CALCICA

Anamnesis	RX	E. Q	A* E. Q	A* RX* E. Q	A* RX
16	33	15	4	6	3

Leyenda: RX: rayos X. E. Q: estudio químico. A* E. Q: anamnesis más estudio químico.

A* RX* E. Q: anamnesis más rayos X más estudio químico. A* RX: anamnesis más rayos X.

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

entre los 35 y 54 años de edad (25 de los 39 estudiados), representando un 64,10% del total.

Veinticinco de nuestros enfermos presentaron entre 2 y 3 litiasis, 7 tuvieron 4 o más litiasis, y en 7 se constató la presencia de una litiasis (cuadro II).

La localización de las litiasis se realizó por los estudios radiológicos o por la anamnesis del enfermo en caso de expulsión de la misma, observándose que 13 se localizaron del lado derecho, 13 del lado izquierdo y 13 bilateral (cuadro III).

Los valores sanguíneos de calcio y fósforo al Inicio de la investigación fueron de $9,58 \pm 0,67$ mg % y de $2,94 \pm 0,73$ mg % respectivamente (cuadro IV).

Los cambios de ácido úrico en sangre pueden observarse en el cuadro V, sometidos estos resultados a la prueba de Friedman se obtienen que

CUADRO II
CANTIDAD DE PACIENTES LITIASICOS EN RELACION CON EL GRUPO DE EDADES
Y **NUMERO DE LITIASIS**

Edad	Número de litiasis			%	
	1 2-3	4-9 Más de	10 No pacientes		
Menor	24	2	2	5,12	
25 a 34	2	3	1	7	17,96
35 a 44	1	11	3	15	38,46
45 a 54	2	7	1	10	25,64
Más 55	2	2	1	5	12,82
Total	7	25	5	39	100,00

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

CUADRO III

LOCALIZACION DE LITIASIS CALCICA

	Lado derecho	Lado izquierdo	Bilateral	Total
Número	13	13	13	39
%	33,3	33,3	33,3	100,00

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

existe un aumento del mismo muy significativo a los 6 meses, aunque el valor promedio se conservó dentro de límites normales.

Las cifras de calcio urinario al inicio de la investigación fueron de 256,9 mg/24 h, observándose una marcada disminución a los 6, 12 y 18 meses con cifras de 145,8 mg/24 h, 120,8 mg/24 h y 133,6 mg/24 h, respectivamente, representando estos valores una diferencia estadística muy significativa en comparación con la cifra inicial (cuadro VI).

Los valores de fósforo urinario fueron de 589,4 mg/24 h, comportándose de forma muy similar durante el período analizado; no existen diferencias significativas entre los mismos (cuadro VI). El índice calcio-fósforo no presentó diferencia significativa entre los valores hallados en el período analizado.

Las cifras de sodio y potasio urinarios no presentaron diferencias significativas durante los 18 meses que duró la investigación (cuadro VII).

De los 39 sujetos estudiados, 21 no presentaron recidivas, en los 18 restantes se constató litiasis renal al inicio de la terapéutica. Después de

CUADRO IV

VALORES DE CALCIO, FOSFORO SANGUINEO Y PH URINARIO

Calcio	9,58 ± 0,67
Fósforo	2,94 ± 0,73
pH	6 ± 0,82
Valores para 1 DS	
Calcio y fósforo Mg %	
pH en unidades	

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

CUADRO V CAMBIOS DEL ACIDO URICO EN SANGRE

(mg %)

Acido úrico Inicio Mg % 5,55	6 meses	12 meses 5,83	18 meses
	5,88		5,78
Xr- =	12 K	- 3N (K+ 1)	
	NK (K+ 1) 1=1		

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología. 502

CUADRO VI

VALORES DE CALCIO Y FOSFORO EN ORINA

	Inicio	6 meses	12 meses	18 meses
Calcio	256,9	145,8	120,8	133,6
Mg/24 horas	(131)	(96)	(78)	(86)
Fósforo	589,4	564,8	651,8	496,4
Mg/24 horas	(102)	(94)	(101)	(93)

Prueba de Friedman

$\alpha = 0,05$

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

CUADRO VII

VALORES DE SODIO Y POTASIO EN ORINA

	Inicio	6 meses	12 meses	18 meses
Sodio	176,9	151,5	171,6	148,5
Mg/24 horas	(107)	(84)	(109)	(90)
Potasio	38,53	31,92	34,07	35,4
Mg/24 horas	(106,5)	(88,5)	(93,5)	(99,5)

Prueba de Friedman

$\alpha = 0,05$

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

18 meses de tratamiento con diurotizida en dosis de 100 mg diario se le realizó un urograma descendente evolutivo y se encontró que en ninguno de estos casos se había producido crecimiento de la litiasis diagnosticada previamente (cuadro VIII).

DISCUSION

Los pacientes con litiasis cálcica idiopática presentan un pronóstico incierto por el pobre conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos que pueden llevar a la formación litiasica,^{2R-2T} así como, el desconocimiento de la evolutividad de su enfermedad con las diversas terapéuticas impuestas.

Hasta años recientes el presentar una litiasis cálcica era sinónimo de la exéresis quirúrgica de la misma, como única vía posible de tratamiento,

CUADRO VIII
EVOLUCION DE LOS CASOS BAJO TRATAMIENTO CON DIUROTIAZIDA

Casos	No recidiva	No crecimiento
39	21	18
Tratamiento diurotizida 100 Mg/d.		

Fuente: estadísticas. Unidad de nefrología.

de no ser factible su expulsión. En los años recientes con el desarrollo científico técnico en el campo de la medicina se ha abierto una nueva era en la terapéutica de la litiasis renal. Múltiples han sido los medicamentos utilizados en el tratamiento médico de la litiasis cálcica.^{17 21} Actualmente las sales de fosfato y los diuréticos del tipo de las tiacidas con las dos formas terapéuticas más empleadas para prevenir la formación o el crecimiento de la litiasis cálcica.¹⁷

La introducción en el año 1957 de la clorotiacida, un diurético de alta potencia, bien tolerado por la mayoría de los enfermos, fue de gran ayuda en el tratamiento de los edemas de diversas causas (síndrome nefrótico, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, etc).²⁸

Uno de sus derivados, la hidrocloreotiacida, la que se diferencia químicamente por la introducción de 2 átomos de hidrógeno en el doble enlace 3.4 es 10 veces más potente que ella,^{20, 0} utilizándose con los mismos fines terapéuticos antes expresados, pero además, ha sido de amplia utilización en la terapéutica de la litiasis cálcica idiopática por su efecto de disminuir el calcio urinario y aumentar el citrato y el magnesio urinario, factores que intervienen en evitar la precipitación de las sales cálcicas.^{17,16}

En nuestra investigación se le aplicó tratamiento con hidrocloreotiacida en dosis de 100 mg/día a los 39 enfermos estudiados, observando que en 21 de los mismos no hubo recidivas de la litiasis y en los 18 restantes que presentaban una imagen cálcica al inicio del estudio no se observó aumento de la misma, es decir, que el 100% de nuestros casos los resultados obtenidos han sido sumamente halagüñosos, lo que no está en concordancia con lo planteado por otros autores,^{16,17,18} posiblemente estos resultados estén influenciados por la poca casuística analizada.

En nuestro régimen terapéutico no se tomó en consideración regulación dietética alguna, observándose que el índice calciofósforo en orina, así como, los valores de fósforo urinario no presentaron diferencias significativas durante el período analizado, lo que plantea que los valores de fósforo urinario no son los que determinan en la evolución de estos enfermos y que por lo tanto, no es necesario ningún suplemento dietético con sales de fosfato, cuando se emplea el tratamiento con tiacidas.

Los valores de calcio urinario presentaron una disminución muy significativa durante la terapéutica con hidroclorotiacida, dato éste que concuerda con lo planteado por otros autores^{16,21} y que consideramos fundamental para evitar la formación y el crecimiento de la litiasis cálcica.

En nuestra casuística consideramos se experimentó un aumento significativo en los valores de ácido úrico sanguíneo a los 6 meses de haberse comenzado el tratamiento tiacídico, aunque las cifras promedios fueron de 5,88 mg/%, por lo que no fue necesario realizar tratamiento con alopurinol a ningún enfermo.

La excreción urinaria de sodio y potasio no sufrió modificaciones significativas durante el período analizado, en desacuerdo con lo planteado por otros autores,^{2,21,30} no siendo necesario dar suplementos de estas sales a los enfermos bajo la terapéutica antes señalada.

En esta investigación hemos valorado la efectividad del tratamiento con diurotizida, sin tomar en consideración los factores dietéticos, ni los suplementos de estas sales de fosfato.

CONCLUSIONES

Por los datos obtenidos en nuestro trabajo durante los 18 meses analizados, así como por los resultados observados, y sin pretender que este estudio haya sido completo, consideramos que del mismo se desprenden las siguientes conclusiones:

1. La hidroclorotiacida constituye una adecuada terapéutica para los pacientes con litiasis cálcica idiopática, por evitar su formación y crecimiento.
2. El régimen con hidroclorotiacida lleva implícito un seguimiento estricto de los cambios bioquímicos en sangre y orina, fundamentalmente los valores de ácido úrico sanguíneo por la posible hiperuricemia secundaria al tratamiento.
3. Las pérdidas de sodio y potasio no constituyen un factor de riesgo para la terapéutica prolongada con tiacidas.
4. Los valores de fósforo urinario no son fundamentales en la evolutividad de los enfermos con litiasis cálcica idiopática bajo tratamiento con tiacidas.
5. La dieta no constituye un factor importante en el manejo de estos enfermos.
6. Los resultados obtenidos, demuestran claramente que con los medios disponibles en cualquier hospital docente en nuestro país se puede llevar a cabo un adecuado estudio y seguimiento de los pacientes afectados de litiasis cálcica.

SUMMARY

Delgado Rodríguez, A. et al. *Valué of diurethiazide in the patient with idiopathic calcium lithiasis*. Rev Cub Med 21: 5, 1982.

This investigation has been performed in order to determine diurethiazide valúe for the treatment of idiopathic calcium lithiasis and secondary effects that can be derivated from a long term treatment. Thirty nine patients presenting idiopathic calcium lithiasis under treatment with diurethiazide are studied. Twenty four hours calciuria showed a very significant decrement during the treatment with hydrochlorothiazide. Phosphorous, sodium and urinary potasium valúes not presented ostensible variations. Uríne calcium- phosphorous indexes presented no significant differences. Blood uric acid valúes presented a significant increases at six months, without need to come to a treatment with allopurinol.

RÉSUMÉ

Delgado Rodríguez, A et al. *Valeur de l'hydrochlorothiazide chez le patient atteint de lithiase caldque idiopathique*. Rev Cub Med 21: 5, 1982.

Cette recherche visait á déterminer la valeur de l'hydrochlorothiazide dans le traitement de la lithiase calcique iidopathique. ainsl que les effets secondaires qui peuvent en dé- river durant un traitement prolongé. L'étude a porté sur 39 patients atteints de lithiase calcique idiopathique qui ont été soumis á un traitement par hydrochlorothiazide. La cal- ciurie de 24 heures a diminué significativement pendant le traitement avec ce mé dica- ment. Les valeurs du phosphore, du sodium et du potassium urinaire n'ont pas présenté des variations remarquables. Les índices calcium-phosphore dans l'urine n'ont pas pré- senté de différences significatives. Les valeurs d'acide urique sanguin ont montré une augmentation significative au bout de six mois, et il n'a pas fallu réaliser de traitement avec de l'allopurinol.

PE3KME ÍojiBrajn;o Pcmpzrec, A a ,np. 'SHA^eHEe ,naypoTaa3ajia y
naiiaeH TOB G KaJIBLUaeBÜM imaonaTH^eCKHM JiaTHa30M. Rer Cub M 211 5, 19&2.

HacTonmyB padoTy mh ocymocTBajia b iibjlx onpeflejieHHH 3HaH9HaH «HypoTHa3Ma npa
jia^eiiaa KajiBnaoBoro aflaonaTa^iackoro jiaTaa3a

H BT0paTOHX 3(I)<f)0KTOB, KOTOpHO MOryT ÓUTB BH3B3HH B TQ'ieHELH
jyiaTejiBHoro Jie^enaa. HaMa objioócjieíiOBaHO 39 nanasHTOB, ko-
Topue CTpa^aJIH KaJIBIIHQBUM aJmonaTHHeCKBM JiaTaa30M H KOTOPyO- oajia
JIoHMMUc noMoiUBSD jyiypoTaasana. KajiBipaypa b 24 naca awi©- Jia
3Ha*L0T0jiBHoe noHMceHaa Jienihhh iiocp0i;ctbomrajipoxjiopoTaa-
iwa.3HaH0Has ipoc\$opa, Kajran r natpin b -moho aMOjia hbhuq a3- M0H0HBH.
UoKa3aTe^a KajiBfiaH-<i)uc\$opa b moho hb noKa3ajia 3Ha*ia TejiBHOa pa3Hami.
oHanonaHmo^oboM KacjioTH b kpobb noKa3ajia - ax SHA^iaTOJiBH0Q noBHinaHaa H0p©3
6 mochiibb Ó03 H0O(5xo,naMocTa- npoB0i;0Haa c üomoihb ajionnypan oja.

BIBLIOGRAFIA

1. *Delgado, R. A. y otros. Excreción urinaria de electrólitos en sujetos normales y pacientes con litiasis cálcica idiopática. Trabajo presentado en II Congreso Nacional Nefro-Urológico, 1978.*

2. *Hamburger*: J. Nefrología. 2da. ed, Barcelona, Ed Toray, 1967. P. 1609.
3. *Smith, H. L.I.*: Symposium on stones, Am J Med 45: 645, 1968.
4. *Black, D. A. K.*: Enfermedades del riñón. 2da. ed, Barcelona. Ed Espax, 1970. P. 440.
5. *Welshman, G. S.*; *G. M. Me. Geown*: The relationship of the urinary cations with renal calculi. Br J Urol 47: 237, 1975.
6. *Lliberman, A. M. et al.*: Metabolic and calcium kinestic studies in idiopathi hypercalciuria. J Clin Invest 47: 2580, 1968.
7. *Pack, C. Ch. et al.*: The hypercalciuria causes parathyroid functions, and diagnostic criteria. J Clin Invest 54: 387, 1974.
8. *Coe, L. F. et al.*: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. J Clin Invest 52: 134, 1973.
9. *Evans, fi. A. et ai*: Urinary excretion of calcium and magnesium In patients with calcium-containing renal stone. Lancet 2: 958, 1967.
10. *Ljünghall, S.*; *V. A. Waren*: Urinary electrolytes in renal stone formers and healthy subject. Scand J Urol (Suppl) 41: 55, 1977.
11. *Dent E. C.*; *J. D. Sutor*: Presence or observe of inhibitor of calcium-oxalate crystal grow in uríñe of normal and of stone-formers. Lancet II: 21, 1969.
12. *fiobertson G. W. et al.*: Calcium crystalluria in recurrent renal stone formers. Lancet. II: 21, 1969.
13. *Priend, L. E. L. E. Priend Jr*: Composition and structure of urinary stone. Am J Med 45: 654, 1968.
14. *Epstein, Fl. F.* Calcium and kidney. Am J Med 45: 700, 1968.
15. *Bayce, Fl. W.*; *I. M. fiesnick*: Biochemical profiles of stone forming patients guide of treatment P Urol 121: 706, 1979.
16. *Yendt, fi. T.*: *M Cobonim*: The management of the patient with calcium stone. Br J Urol 48: 502, 1976.
17. *Thomas, C. W.*: Clinical concepts of renal calculous disease. J Urol 113: 423, 1975.
18. *Flallson, C. P.*; *A. C. fíose*: Crystalluria in normal subjects and in stone formers with and without thiazide and cellulose phosphate treatment Br J Urol 48: 515, 1976.
19. *fíose, A. C.* The causes and medical treatment of renal calculi. Practitioner 218: 74. 1977.
20. *Flautmann, fi. et al.*: Calcium oxalate stone disease: effeets and side effeets of cellulose phosphate and succinate in long term treatment of absortive hypercalciuria or hyporoxaluria. J Urol 120: 712, 1979.
21. *Brickman, A. S. et al.*: Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydroclorthlazide: studies on mechanisms J Clin Invest 51: 945, 1972.
22. *Connesty Fl. V.*; Determination of serum calcium by means of sodium oligosulfonate. Clin Chem 11: 716, 1965.
23. *Fislse, C. Fl.*; *V. Subbarow*: Tre colorimetric determination of phosphorus. J Biol Chem 66: 375, 1925.
24. *Flenry, fi. J.*: Química clínica: bases y principios. Tom I, 1967. P. 337.
25. *Siegel, S.*: Diseño experimental no paramétrico aplicado a la ciencia de la conducta. La Habana. Ed. Rev. Instituto Cubano del Libro, 1970. P. 234.
26. *Marshall, V. et al.*: The natural history of renal and ureteric calculi. Br J Urol 117: 47. 1975.