

Hipercalciuria idiopática

Jaime Fons Moreno¹ y Víctor M. García Nieto²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Clínico, Valencia

²Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN

La hipercalciuria idiopática (HCI) es una anomalía metabólica de origen genético, caracterizada por una excesiva eliminación urinaria de calcio en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria. Es la causa mas frecuente de litiasis renal tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40% en series de niños y del 60% en las de adultos)¹.

La constatación de la variabilidad de los niveles de calciuria en distintas comunidades, hace aconsejable que para cada grupo de población y de edad existan valores propios, lo que unido a la variable incidencia de patología asociada a la hipercalciuria, ayudará a que se pueda establecer un mejor criterio diagnóstico, ya que si éste se basa exclusivamente en datos estadísticos, estableciendo el P95 como límite normal, la prevalencia universal sería del 5%¹.

En un esfuerzo aglutinador acorde con la creciente mezcla racial existente, se entiende que los límites máximos de calciuria diaria normal son de 250 mg para la mujer y de 300 mg para el hombre, y para el niño de más de 2-3 años y, también para los adultos, 4 mg/Kg/día. Dado que esta cuantificación exige una recogida de orina durante 24 horas y cerciorarse a través de la eliminación de creatinina que la recogida es fiable (15-25 mg/Kg/día) se recurre, con frecuencia, a la determinación del cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y

creatinina (UC_a/UC_r), en orina supuestamente de 24 horas (con lo que se evita la inexactitud de algunas recogidas) o en muestras aisladas de orina. Se establecen como límite normal para distintas edades²:

- De 0 - 6 meses: $< 0,80 \text{ mg/mg}$ o $< 2,3 \text{ mmol/mmol}$ ($\text{mg/mg} \times 2,83 = \text{mmol/mmol}$)
- De 7 -12 meses: $< 0,6 \text{ mg/mg}$ o $< 1,7 \text{ mmol/mmol}$
- De 12 - 24 meses: $< 0,5 \text{ mg/mg}$ o $1,4 \text{ mmol/mmol}$
- ≥ 2 años: $< 0.21 \text{ mg/mg}$ o $< 0.59 \text{ mmol/mmol}$. A esta edad se le concede más valor cuando se trata de la 2ª micción de la mañana, en ayunas.

Este cociente debe ser tomado como una aproximación, especialmente adecuada para personas de constitución normal (en las muy musculadas, se infravalorará la calciuria y, al contrario, en los niños con distrofias musculares o mielomeningoceles). En la pubertad, existe una clara tendencia a disminuir la eliminación urinaria de calcio.

2. SUBTIPOS DE HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Clásicamente, se han diferenciado tres tipos dependiendo de las variaciones de la calciuria producidas tras restringir el aporte de calcio durante siete días (test de Pak):

- a) HCI absorptiva (mediada por exceso de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$), en la que habría un incremento de absorción intestinal de calcio³.
- b) HCI renal. En este subtipo, habría un escape renal primario de calcio, en cuyo caso, existiría un incremento de los niveles de PTH intacta⁴.
- c) HCI resorptiva, por excesiva resorción ósea⁵.

Existe disparidad de criterios acerca de la utilidad de este test dado que el tratamiento, farmacológico o dietético, no se modifica en función del subtipo encontrado. Además, se ha descrito que en distintos momentos de la vida, el comportamiento ante el test es diferente.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, la HCI puede diagnosticarse por la presencia de disuria, polaquiuria⁶, incontinencia urinaria, hematuria macro o microscópica o dolor abdominal recidivantes. La HCI es muy frecuente en niños con enuresis nocturna. Asimismo, se ha podido comprobar que se asocia a infección urinaria recurrente⁷. En ocasiones, solo se advierte que el niño emite orinas turbias (por la presencia de cristales), especialmente, en la primera orina del día. En casos muy raros, el primer síntoma puede ser la aparición de fracturas óseas ante traumatismos de poca intensidad. Muchos casos son asintomáticos.

La litiasis es la manifestación más relevante, observándose hipercalcemia en un 30-80% de casos.

Durante los últimos años, se ha evidenciado relación entre HC, talla baja y disminución de la densidad mineral ósea⁸.

4. DIAGNÓSTICO

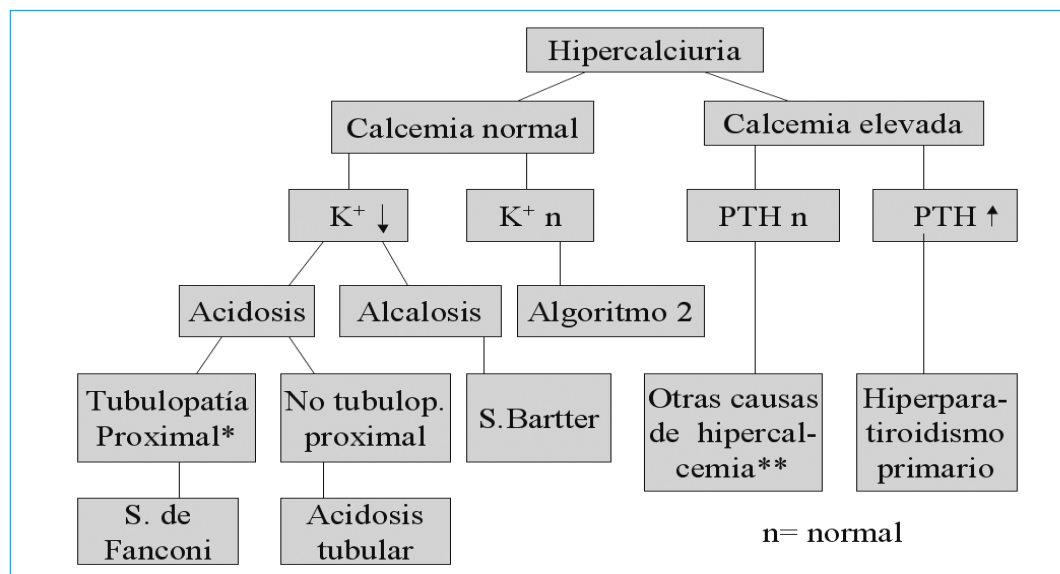
En primer lugar, hay que descartar otras causas de hipercalcemia, tal como se refiere en los algoritmos adjuntos (1 y 2). La mayoría de esas causas son alteraciones monogénicas poco frecuentes, en las que suelen existir antecedentes familiares o consanguinidad, fenotipo anómalo, importante retraso de crecimiento, a veces de inicio prenatal, raquitismo, alteraciones hidroelectrolíticas y/o del equilibrio ácido-base, disfunción renal, proteinuria y escasa respuesta al tratamiento.

En la HCI serán orientativos los antecedentes familiares de hipercalcemia, de litiasis renal o de procedencia de lugares en los que en el pasado existió consanguinidad.

Con respecto a los antecedentes personales y anamnesis es de interés valorar la existencia de ingesta excesiva de calcio, proteínas y sodio, talla ligeramente baja, dolores óseos, fracturas frecuentes o las manifestaciones clínicas antedichas.

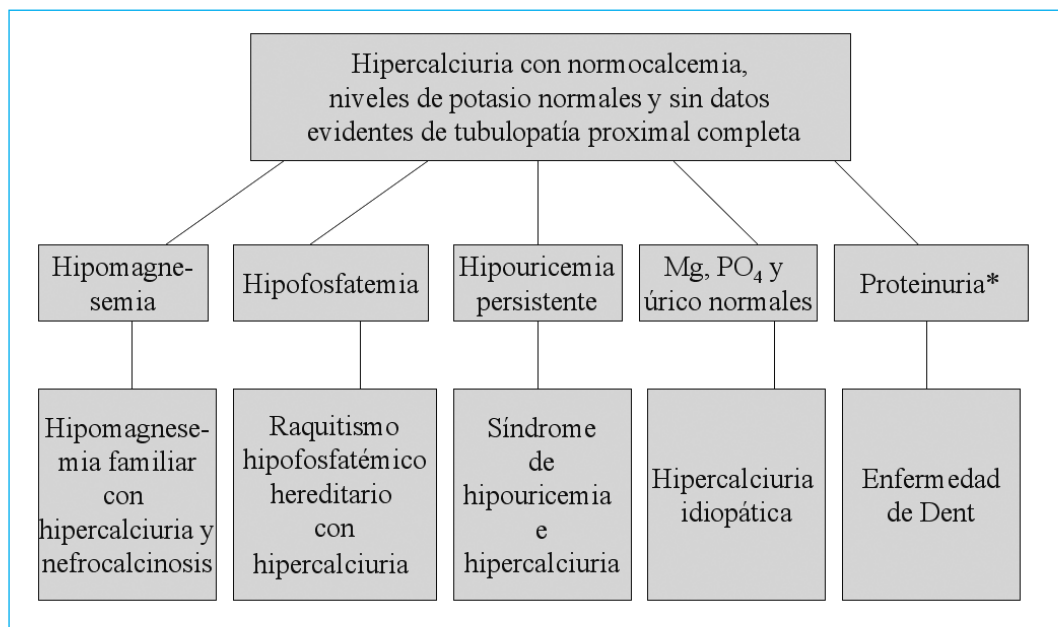
4.1. Análisis de sangre y orina. Las determinaciones básicas en sangre y orina deben estar dirigidas a descartar otras causas de hipercalcemia (algoritmos 1 y 2). Antes de realizarse el diagnóstico de HCI debe confirmarse la hipercalcemia (al menos, dos muestras de orina). Es muy importante determinar, también, la citraturia ya que, en ocasiones, está descendida con lo que se incrementa el riesgo de litiasis y, quizás, de pérdida de masa ósea. Se considera hipocitraturia a los valores inferiores a 8 mg/kg/día o un cociente citrato/creatinina inferior a 400 mg/g (250 mg/g en adultos).

Una forma muy sencilla de controlar a los pacientes con HCI sería el determinar el cociente Uc/Ucr en la orina de la noche (al acostarse) y, al día siguiente, en la primera



Algoritmo 1. * Glucosuria, hipouricemia, hiperaminoaciduria, hipofosfatemia

** S. de Williams, intox. por vitamina D, inmovilización, neoplasias



Algoritmo 2. Proteinuria de bajo peso molecular, hipofosfatemia, hipouricemia (tubulopatía proximal incompleta), litiasis y/o nefrocalcinosis

orina del día 9. El cociente calculado en la orina de la noche estudiaría el componente absorbivo (intestinal) y el de la primera orina del día, estudiaría el componente resorptivo (óseo).

4.2. Pruebas de acidificación urinaria. En caso de asociarse hipercalcemia e hipocitratemia, debe realizarse una prueba de acidificación con furosemida. Cuando se objetiva un defecto para descender el pH urinario por debajo de 5,35, se debe vigilar la posibilidad de que pueda producirse una evolución hacia el desarrollo de una acidosis tubular distal incompleta.

4.3. Ecografía renal y de vías urinarias. Se solicita buscando la existencia de litiasis o de microlitiasis (concreciones de menos de tres milímetros de diámetro, sin sombra acústica)¹⁰ y de malformaciones asociadas (muchas malformaciones renales se acompañan de hipercalcemia)

4.4. Estudios radiológicos. Se solicita una radiografía de carpo si la talla es baja. En los casos de fracturas, dolores óseos, hipercalcemia asociada a hipocitratemia, defecto de acidificación tras estímulo con furosemida o presencia de un cociente UCa/UCr elevado en primera orina del día, está indicado solicitar una densitometría ósea⁸. En el caso de encontrarse osteopenia, deben determinarse los niveles de PTH y de los marcadores de remodelado óseo. Los marcadores de formación ósea más utilizados (función osteoblástica) son la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea. Son marcadores de resorción (función osteoclástica), los niveles de fosfatasa ácida-tartratoresistente y la eliminación urinaria de desoxipiridinolina o de la fracción telopeptídica C-terminal del colágeno en orina (CrossLaps o CTx). En la mayoría de los casos, la pérdida de masa ósea es de origen resorptivo¹¹ aunque, en raras oca-

siones, existe un defecto en la función osteoblástica.

5. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

La hipótesis más aceptada actualmente es la formulada por Weissinger, que ha postulado una teoría patogénica basada en los hallazgos de varios autores y en los suyos propios, en los que se ha observado un incremento de la actividad de interleucina-1 α (IL-1) y de otras citocinas de origen monocitario (factor de necrosis tumoral- α , factor estimulante de los granulocitos macrófagos) que incrementarían la actividad osteoclástica, causante de la pérdida de masa ósea observada en estos pacientes¹². La IL-1 estimularía la producción de prostaglandina E₂ y ésta, de forma secundaria, el aumento de la producción de calcitriol³. La hipercalcemia sería, pues, de origen óseo (resorptivo)⁵ e intestinal (incremento de la absorción intestinal de calcio)³. Queda por saber, naturalmente, cuáles son las causas que estimulan la producción de citocinas. Recientemente, uno de nosotros ha postulado una hipótesis que relaciona la consanguinidad (más probable, en poblaciones insulares) con la HCl. Los pacientes portadores de esta anomalía metabólica tendrían un comportamiento inmunológico peculiar que sería más fácilmente detectable en lugares en los que, en el pasado, fue frecuente la consanguinidad¹³. En el momento actual, a pesar de ser un trastorno tan frecuente, aún no se ha descrito ninguna mutación cromosómica responsable de la HCl.

6. TRATAMIENTO

6.1. Normas dietéticas

La situación de riesgo que supone una HCl asintomática (anomalía metabólica) exige

Tabla I. Recomendaciones dietéticas para niños con hipercalciuria idiopática

1. La hipercalciuria idiopática es una anomalía metabólica que se hereda. Por tanto, la predisposición a padecer cálculos renales se mantiene a lo largo de la vida. El tratamiento dietético contribuye a disminuir la calciuria moderadamente y a incrementar la concentración urinaria de factores protectores de la cristalización. Por el carácter permanente de la hipercalciuria, la dieta que se menciona a continuación, es orientativa y no contiene alimentos prohibidos ni “cantidades” a tomar.
2. Se deben beber abundantes líquidos, fundamentalmente agua. Con esto se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.
3. No es conveniente abusar de lácteos. Con 500 ml. de leche se cubren las necesidades diarias en calcio de un niño. No obstante, una ingesta deficitaria en calcio puede influir negativamente en la densidad mineral ósea y, además, incrementar la eliminación de oxalato en la orina, con lo que aumenta el riesgo de formar cálculos
4. Es conveniente tomar pan integral y cereales integrales (gofio), en general, sobre todo con la leche. El componente integral de los cereales reduce la absorción intestinal de calcio, que esta incrementada en los niños con hipercalciuria
5. No se debe abusar de la sal. De todos los factores dietéticos, este es el que se relaciona en forma más directa con la excreción urinaria de calcio. Especialmente, se debe eliminar el uso del salero en la mesa y restringir los alimentos “innecesarios” con alto contenido en sodio (“chucherías” saladas, “comida rápida”, embutidos, algunos enlatados). Algunos quesos contienen bastante sal.
6. Proteínas. Existe relación directa entre la ingesta de proteínas y la excreción urinaria de calcio y de ácido úrico. No se debe abusar de la carne. En cambio, el pescado azul (atún, bonito, sardinas, salmón, etc.) tiene un alto contenido en ácidos grasos ω -3 que tienen un carácter protector de la cristalización.
7. Las personas con hipercalciuria idiopática deben consumir muchas frutas. En primer lugar, los cítricos (naranja, limón) tienen un alto contenido en citrato, que es el principal inhibidor de la cristalización. En segundo lugar, la excreción urinaria de potasio disminuye la calciuria. Muchas frutas son ricas en potasio (sandía, melón, naranja, mandarina, uvas, plátano).
8. Los vegetales tienen también un efecto protector por su contenido en agua y magnesio. La zanahoria, tomate, lechuga y brócoli tienen, también, un alto contenido en potasio.

sólo la instauración de medidas dietéticas protectoras e incremento de la práctica de ejercicio físico. Debe evitarse el crear conciencia de enfermedad. Se recomienda:

a) Ingesta abundante de agua: 30 ml/Kg/día sin exceder de 2 litros. Lo ideal sería conseguir diuresis superiores a 750 ml en lac-

tantes, a 1000 ml en niños menores de 5 años, a 1.500 ml en niños de 6 a 10 años y superiores a 2 litros en preadolescentes y adolescentes.

b) Evitar el exceso de calcio, adecuando los aportes a las necesidades. Hay que hacer un esfuerzo para oponerse a la “prolongación de la lactancia” que los intereses de

muchas multinacionales propugnan, con la insistencia en el consumo de productos derivados de la leche como sustituto de comidas, o como complemento de ellas, en detrimento principalmente de la fruta.

Necesidades diarias de calcio (RDA)¹⁴:

- De 0 - 6 meses: 400 mg.
- De 6 -12 meses: 600 mg.
- De 1 - 11 años: 800 mg.
- De 11 - 24 años: 1200 mg.

La mayoría de leches comerciales contienen 120 mg/dl. De estos aportes se absorbe, a nivel intestinal, aproximadamente, el 40%, excepto cuando se trata de leche materna que alcanza el 60%.

- c) Dado que la calciuria aumenta al hacerlo la natriuria y disminuye cuando ésta lo hace o aumenta la kaliuria, está indicada una restricción relativa de sodio e incrementar los alimentos ricos en potasio. Entre los alimentos de consumo habitual que presentan mejor relación podemos subrayar: legumbres (habas y alcachofas), verduras y hortalizas (tomates y berenjenas), frutas (plátano, uva, fresón, melón, cerezas, ciruela, níspero, higo y piña) y frutos secos (almendras, cacahuetes, avellanas y castañas).

Necesidades diarias de sodio (RDA)¹⁴:

- De 0 - 6 meses: 120 mg. (0,3 g. de ClNa)
- De 6 -12 meses: 200 mg. (0,5 g. de ClNa)
- De 1 - 2 años: 225 mg. (0,6 g. de ClNa)
- De 3 - 6 años: 300 mg. (0,8 g. de ClNa)
- De 7 - 10 años: 400 mg. (1 g. de ClNa)
- De 11 - 18 años: 500 mg. (1,3 g. de ClNa).

- d) Restringir el aporte de proteínas animales ya que éstas incrementan la calciuria al elevar la excreción neta de ácido, al mismo tiempo que aumentan la eliminación de ácido úrico y de oxalato. La alternativa que suponen los cereales integrales y el pescado azul (pescados con aleta caudal en forma de V), tiene la ventaja de aportar factores protectores de la formación de cálculos.

En la Tabla I, aparece un resumen de las normas dietéticas que puede ser entregado a las familias de los niños afectos.

6.2. En las hipercalcemias sintomáticas importantes o con riesgo de complicaciones, que no respondan a las medidas dietéticas, se añade al tratamiento citrato potásico: 1-1.5 mEq/Kg/día. El citrato en la orina forma complejos con el calcio, reduciendo el calcio iónico y la formación de sales de oxalato y de fosfato cálcicos¹⁵. Un aspecto adicional es que el citrato es una fuente de energía para el riñón y es un componente óseo (supone el 1% de su peso), pudiendo estar especialmente indicado en los niños con osteopenia.

6.3. En caso de no tolerarse el citrato o de no existir mejoría, se añade hidroclorotiacida: 1,5-2.5 mg/Kg en dosis única matutina¹⁶. Las tiacidas estimulan el transporte transcelular de calcio en el túbulo contorneado distal.

Hay que tener en cuenta que pueden tener efectos secundarios: hipopotasemia (se evita asociando amilorida) e hipomagnesemia y aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, urato, colesterol y LDL. También, pueden reducir la eliminación urinaria de citrato.

6.4. En caso de osteopenia severa se está estudiando el efecto antirresortivo de los bifos-

fonatos, cuya utilidad ha sido probada en adultos y niños hipercalciúricos¹⁷ con desmineralización ósea y en otras patologías pediátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milliner DA. Urolithiasis. En: *Pediatric Nephrology*. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. (5ª ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004; p. 1091-1111.
2. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:577-582.
3. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:490-495.
4. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciuria: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54:387-400.
5. Messa P, Mioni G, Montanaro D, Adorati M, Antonucci F, Favazza A, Messa M, Enzmann G, Paganin L, Nardini R. About a primitive osseous origin of the so-called 'renal hypercalciuria'. *Contrib Nephrol* 1987; 58:106-110.
6. Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116:103-105.
7. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 433-437.
8. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-583.
9. García-Nieto V, Monge Zamorano M, Rodrigo Jiménez MD, Callejón Callejón A, Gaspar Guardado A, García Rodríguez VE. Estudio evolutivo de la densidad mineral ósea en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. Su relación con la calciuria y con la eliminación urinaria de desoxipiridinolina, determinadas en dos momentos del día. *Nefrología* 2004; 24: 610.
10. La Manna A, Polito C, Cioce F, De Maria G, Capacchione A, Rocco CE, Papale MR, Romeo L. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 214-217.
11. García Nieto V, Ferrández C, Monge M, Vázquez C. Biochemical markers of bone activity in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: C15.
12. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-1518.
13. García-Nieto V, Claverie-Martín F. Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria and insularity. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1331-1332.
14. *Recommended Dietary Allowances*. (10ª ed.). Washington: National Academy Press 1989; p. 174-184.
15. Rodrigo Jiménez MD, Mambié Meléndez M. Hipocitraturia. En: *Nefrología Pediátrica*. García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, eds. (2ª ed.). Madrid: Aula Médica 2006; p. 973-980.
16. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1659-1673.
17. Barrios E, Hernández González MJ, Rodrigo Jiménez MD, Armas Suárez S, Claverie-Martín F, García-Nieto V. Effectiveness of treatment with bisphosphonates in childhood osteoporosis. *Pediatr Nephrol* 2006, 21: 1588.