

# Tratamiento de la hipercalciuria idiopática y su incidencia sobre las patologías asociadas

## *Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases*

Dr. Miguel Liern<sup>a</sup>, Dra. Mónica Bohorquez<sup>a</sup> y Dra. Graciela Vallejo<sup>a</sup>

### RESUMEN

La hipercalciuria idiopática puede asociarse con infección urinaria, hematuria, nefrolitiasis y osteopenia; con los objetivos de describir la aparición de estas patologías concurrentes, relacionadas con la variación del calcio urinario y la respuesta al tratamiento secuencial de la hipercalciuria, con dieta normoproteica-hiposódica, citrato de potasio e hidroclorotiazida, controlamos durante 43 meses a 46 pacientes mayores de 4 años, sin uropatías, con control esfinteriano y creatininemias normales. Observamos que la hipercalciuria se asoció con litiasis renal (RAE 47%; RR 3,3); hematuria (RAE 71%; RR 2,5); infecciones urinarias (RAE 57%; RR 3) y osteopenia (RAE 33%; RR 3).

La terapéutica secuencial normalizó el calcio urinario en 43 pacientes, pero durante el seguimiento, 32 interrumpieron el tratamiento y la hipercalciuria reapareció en 44% de ellos, asociada a hematuria e infección urinaria.

**Conclusiones.** El tratamiento secuencial redujo la hipercalciuria y disminuyó la incidencia de patologías asociadas.

**Palabras clave:** hipercalciuria, hematuria, infección urinaria, osteopenia, nefrolitiasis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.110>

### INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria corresponde al aumento del calcio urinario mayor que los valores normales para la edad. Se la considera idiopática (HI) cuando se asocia a normocalcemia.<sup>1</sup> Afecta entre el 5% y el 10% de la población pediátrica<sup>2</sup> y suele acompañarse de antecedentes litiásicos familiares.<sup>3</sup>

Se clasifica principalmente en relación con un origen renal y un origen intestinal; no obstante, el tratamiento no se modifica en función del subtipo encontrado,<sup>4</sup> aunque existe consenso en implementar una terapéutica secuencial cuando se asocia con el desarrollo de infecciones urinarias, micción disfuncional, nefrolitiasis, nefrocalcinosis y osteopenia.<sup>1,2,5</sup>

### OBJETIVOS

1. Describir la respuesta al tratamiento secuencial de la hipercalciuria.
2. Describir la aparición de litiasis renal, hematuria, infección urinaria y osteopenia relacionada con la variación del calcio urinario.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de pacientes mayores de 4 años con HI, control esfinteriano, filtrado glomerular estimado normal y ausencia de uropatías.

Los criterios de exclusión fueron hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, acidosis tubular renal, disrafias neuro-radiales, insuficiencia renal crónica, período prolongado de inmovilización reciente, osteopatías crónicas, e ingestión de fármacos que afectan el metabolismo mineral (corticosteroides, diuréticos, anticonvulsivos, etc.).

Se consideró HI al valor de calcio urinario superior a 4 mg/kg/día con normocalcemia. Para su diagnóstico se realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

En sangre: estado ácido-base venoso, ionograma, uremia, magnesemia, glucemia, fosfatemia, uricemia, calcemia, creatininemia por método enzimático (filtrado glomerular estimado por el método de Schwartz) y determinación de hormona paratiroidea.

En una muestra de orina recién emitida se midió el pH urinario y, en la recolección de orina de 24 horas, calciuria, urea, citraturia, oxaluria, magnesuria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria, ionograma y creatininuria.

Para evaluar las patologías asociadas se solicitó inicialmente: ecografía renal y vesical, sedimento urinario, urocultivo al acecho y densitometría

a. Servicio de Nefrología, Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia:  
Dr. Miguel Liern:  
jliern@yahoo.com

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2012  
Aceptado: 9-11-2012

ósea (DMO) de columna lumbar; para diagnosticar baja masa ósea se consideró un puntaje Z del contenido mineral óseo igual o menor de -2 desviaciones estándar ajustado para edad, sexo, tamaño corporal y grado de maduración (estadios de Tanner).<sup>6</sup>

Se definió hematuria extraglomerular a la presencia en la orina de 5 o más hematíes por campo de alta resolución sobre dos de tres muestras semanales, con un porcentaje de glóbulos rojos dismórficos < 20% y ausencia de células G1 o de acantocitos.

Se implementó un tratamiento secuencial con intervenciones trimestrales ante la persistencia de la hipercalciuria y alguna de las patologías asociadas.

#### **Fase 1: Dieta** (desde el mes 1 hasta el mes 3 incluido)

- 1.a. Ingesta de agua: 30 ml/kg/día, en los niños de 4 a 10 años y superiores a 2 litros en los adolescentes.
- 1.b. Bajo contenido de sodio (< 6 g/día).
- 1.c. Dieta normoproteica, variable entre 0,8 y 1,2 g/kg/día, según el sexo y la edad.<sup>7</sup>

Se controló su cumplimiento por tres mecanismos:

- a) Encuesta nutricional al paciente (cuando fue posible) y a sus padres.
- b) Cálculo de la ingesta proteica a partir del valor de urea en la orina recolectada durante 24 horas y por la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{Urea}/24 \text{ h} + 3,1 \times 6,25)}{2,03} = \text{gramos/día}^7$$

- c) Mediante ionograma urinario: 17 mEq/L de sodio urinario= 1 g de ingesta de sodio por día.

#### **Fase 2: Citrato de potasio 1-1,5 mEq/kg/día** (desde el mes 4 hasta el mes 6 incluido).

#### **Fase 3: Hidroclorotiazida 1,5-2,5 mg/kg/día** (agregando amilorida en los pacientes con potasemia inferior a 3,5 mEq/L) (desde el mes 7).

Trimestralmente se realizaron los siguientes controles en cada paciente:

- 1.a. Clínicos: talla, tensión arterial (se consideraron normales los valores de acuerdo con los percentiles de talla y edad).
- 1.b. Laboratorio: calciuria de 24 horas, urocultivo, sedimento urinario.

Semestralmente se realizó ecografía renal y vesical, y anualmente, DMO.

La revisión correspondió al período comprendido entre agosto de 2006 y agosto de 2011.

#### **Estadística**

- 1) Riesgo asociado a la exposición (RAE) de la HI.
- 2) Riesgo relativo (RR).
- 3) Procedimiento de Turkey: para evaluar el efecto de la intervención terapéutica entre 2 medias apareadas de una misma población.
- 4) Tasa de incidencia de HI (persona-tiempo).
- 5) Prueba de la  $\chi^2$  con corrección de Yates.
- 6) Número necesario para dañar (NND).
- 7) Cálculo porcentual de familiares afectados de hipercalciuria o nefrocalcinosis o litiasis renal.

Se estableció como nivel de significación estadística un valor de  $p < 0,05$ .

Los resultados se presentaron como medias  $\pm$  DE y se empleó el programa estadístico *GraphPad inStat*.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación institucional.

#### **RESULTADOS**

Se incluyeron 46 pacientes (18 mujeres), con una media de edad de 8 años ( $r = 4$  a 15 años), eutróficos, con eliminación de calcio urinario superior a 4 mg/kg/día, excreciones urinarias normales y normocalcemia (Tabla 1).

El tiempo medio de control fue de 43 meses ( $r = 22$  a 60 meses).

Los dos principales motivos de consulta fueron la hematuria macroscópica (43%) y la infección urinaria (26%).

Las patologías asociadas correspondieron a infección urinaria baja (RAE 57%; RR 3; IC 95% 1,1 a 7,8); hematuria (RAE 71%; RR 2,5; IC 95% 1,2 a 5,1), litiasis renal (RAE 47%; RR 3,3; IC 95% 1,1 a 10) y finalmente, 5 de los 22 pacientes en quienes se realizó la DMO presentaron disminución de la densidad ósea (RAE 33%; RR 3; IC 95% 1,7 a 1,8) (Tabla 2).

Se observó una reducción del calcio urinario relacionada con el esquema secuencial (Figura 1). Turkey:  $p < 0,001$ .

Treinta y dos pacientes (32) suspendieron un promedio de 2,7 veces (86,4 episodios totales) las indicaciones terapéuticas, lo que representa una tasa de incidencia de 53/100 personas/año; la HI se manifestó temporalmente en 38 (44%) de estos incumplimientos (NND 3,3) y reaparecieron 19 episodios de hematuria y 15 infecciones urinarias (corrección de Yates 6,5;  $p = 0,01$ ).

Los padres o hermanos afectados fueron 72 de 108 (62%).

## DISCUSIÓN

Observamos en los pacientes una asociación entre la reducción del calcio urinario y la frecuencia de patologías concurrentes, algunas de las cuales (hematuria e infección urinaria) reaparecieron al interrumpir el tratamiento.

Generalmente la HI puede acompañarse de diferentes presentaciones clínicas, como la hematuria, la infección urinaria, la litiasis renal, el síndrome de micción disfuncional, el dolor abdominal recidivante e, incluso, la reducción de la masa ósea.

Evitamos considerar la micción disfuncional (incontinencia vesical, urgencia y nicturia sin

alteraciones anatómicas o neurológicas)<sup>8</sup> por la subjetividad de sus síntomas. Por otra parte, la permanencia irreversible de la nefrocalcinosis nos impidió evaluar sus cambios con relación con la HI y, si bien el dolor abdominal fue motivo de consulta, debido a ser multifactorial no lo consideramos una patología concurrente.

La hematuria de origen extraglomerular, característica de los procesos que afectan las vías urinarias,<sup>9</sup> y la infección urinaria fueron las dos manifestaciones clínicas prevalentes e incluso simultáneas; algunos pacientes presentaron superposición de ambas entidades clínicas y podríamos considerar la HI como un factor predisponente, ya

TABLA 1. Características metabólicas de la población con diagnóstico de hiper calciuria idiopática

Número de pacientes: 46		Valores de los pacientes (media ± DE)	Valores normales <sup>7</sup>
<b>Sexo</b>	Masculino: 28 pacientes Femenino: 18 pacientes		
	Calcemia (mg/dl)	9,1 (± 0,8)	8,8-10,8
	PTHi (pg/ml)	49 (± 9)	10-72
	Creatinemia (mg/dl)	0,65 (± 0,1)	Percentil según sexo y talla
	FAL (UI/L)	510 (± 118)	145-560
	pH sérico	7,39 (± 0,09)	7,35-7,45
	Na urinario (mEq/kg/día)	4,9 (± 15)	3,87 (r = 2,5-5,17)
	Citraturia (mg/kg/día)	5,5 (± 0,9)	9,6 (r = 5,5-3,6 mg/kg/día)
	Oxaluria (mg/kg/día)	2 (± 0,7)	36,9 (r = 23,2-50,6 mg/día/1,73 m <sup>2</sup> )
	Glucosuria (mg/dl)	Negativa	Negativa
	Magnesuria (mg/kg/día)	3,5% (± 1)	2,1 (r = 1-3,2)
	Ef Úrico	9% (± 2)	7,25 (r = 4,27-10,23)
	Ef Fósforo	11% (± 2)	< 15%
	pH urinario	5,5 (± 0,1)	5,5-6

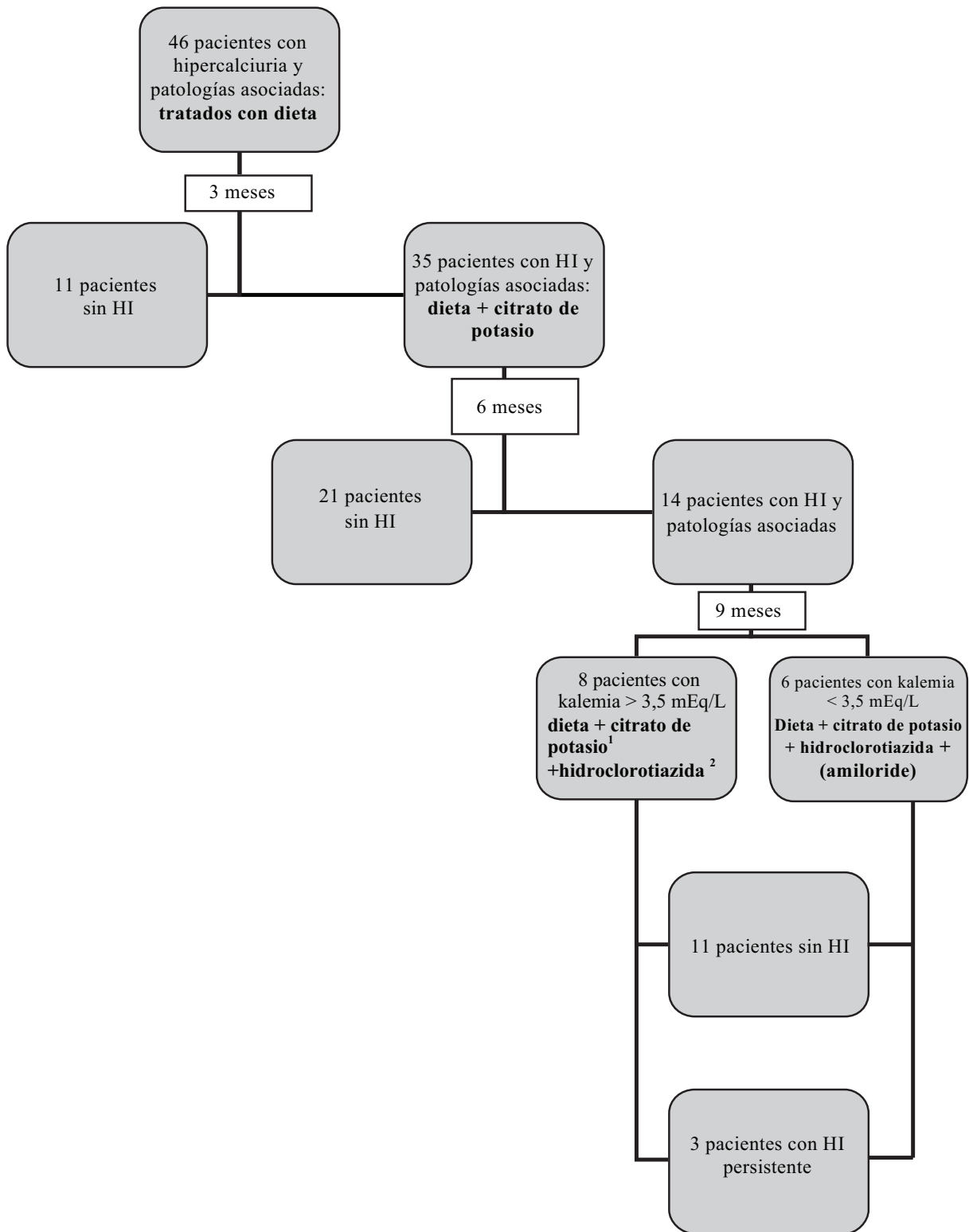
PTHi: hormona paratiroidea; Ef: excreción fraccionada. Todos los valores se expresan como medias ± DE.

TABLA 2. Variación del número de patologías asociadas con la hiper calciuria y su relación con la terapéutica implementada

Patologías asociadas	Pacientes con eventos clínicos asociados al inicio y al final del estudio		Tratamiento secuencial indicado y número de pacientes con reducción de las patologías asociadas en cada etapa			Calciuria (mg/kg/día)		
	Inicio	Final	DH	DH + CP (amilorida)	DH + CP + HTZ	Pre	Pos	Porcentaje de reducción de la calciuria
Litiasis	5	1	1	2	1	7,2	3,1	57%
Hematuria extraglomerular	13	2	7	2	2	5,5	2,8	49%
IU	15	4	8	1	2	5,8	3	48%
IU + hematuria	7	2	3	2	0	6,2	3,7	59%
Disminución de la densidad ósea	5	3	0	1	1	7,2	4	45%

IU: infección urinaria; DH: dieta hiposódica; CP: citrato de potasio; HTZ: hidroclorotiazida.

FIGURA 1. Tratamiento secuencial en el total de los pacientes de acuerdo con los valores de hipercalcemia y la persistencia de las patologías asociadas



HI: hipercalcemia idiopática.

1: Dosis promedio de citrato de potasio: 1,6 mEq/kg/día (r = 1 a 2 mEq/kg/día).

2: Dosis promedio de hidrocortiazida: 1,3 mg/kg/día (r = 1 a 2 mg/kg/día).

que la adherencia de los microcristales de oxalato cálcico daña las células epiteliales del uroepitelio, afecta los mecanismos de defensa locales y favorece la inflamación y la fibrosis del tejido renal.<sup>10</sup>

La litiasis renal en nuestro estudio correspondió al 10% de los pacientes con HI y resultó superior a la incidencia informada por Ammenti,<sup>11</sup> aunque coincidentemente con otras experiencias, hallamos que en los adolescentes fue la manifestación más frecuente.

La osteopenia en nuestra población no estuvo seguida de lesiones osteoarticulares y, como describe Penido, la mejoría en el puntaje Z marcó un lento proceso de recuperación ósea.<sup>5</sup>

Empleamos una dieta con elevada ingesta líquida, normoproteica y con bajo contenido de sodio, considerando su influencia sobre la hiper calciuria.<sup>12</sup> Por otra parte, el tratamiento con citrato de potasio se fundamentó en la formación de complejos citrato-calcio en la orina, con reducción del calcio iónico ultrafiltrable.<sup>13</sup>

Finalmente, y aunque existen controversias al respecto,<sup>14</sup> frente a la persistencia sintomática de la HI, en concordancia con la experiencia de La Croix, empleamos hidroclorotiazida para estimular el transporte transcelular de calcio.<sup>15</sup>

En conclusión, hallamos que el tratamiento secuencial fue eficaz para el control de la HI y se asoció con una reducción de las patologías asociadas. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- García Nieto V, Luis Yanesa MI, González Cerrato S. Fisiopatología de la hiper calciuria idiopática. *Arch Latin Nefr Ped* 2010;10:90-7.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577-82.
- Stechman M, Loh N, Thakker R. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2321-32.
- Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J. Simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 1975;292:497-500.
- Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, Tupinambá AL. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr* 2001;77:101-4.
- Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:521-35.
- Nefrología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría 2003. Págs.700-36.
- Kearney S, Haralam M, Colborn D. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003;112:1134-7.
- Schrameck P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpacz P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989;2:1316-19.
- Stojanović V, Milošević B, Djapić M. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1291-5.
- Ammenti A, Neri E, Agistri R. Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1901-3.
- Osorio VA, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-81.
- Ettinger B, Pak C, Thomas C. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urology* 1997; 158, 2069-73.
- García-Nieto V, Monge-Zamorano M, Yanes M. Effect of thiazides on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012;27:261-8.
- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *J Clin. Endocrinol Metab* 2000;57:920-4.