

Hipercalciuria

D. González-Lamuño Leguina

Profesor Titular de Pediatría-Médico Adjunto. Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil.
Servicio de Pediatría. Facultad de Medicina-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander



Resumen

La hipercalciuria es una anomalía metabólica, relativamente frecuente, con riesgo de formación de cálculos renales y nefrocalcinosis, definida para niños de más de 2 años de edad, por una excreción urinaria de calcio superior a 4 mg por kg de peso y día. Aunque puede ser secundaria a disfunciones del metabolismo fósforo-calcio (hiperparatiroidismo, sobredosis de vitamina D) o a alteraciones del túbulo renal, habitualmente es idiopática o primaria. Las formas de hipercalciuria primaria son trastornos multifactoriales cuyas manifestaciones clínicas son variables, como: enuresis, hematuria macroscópica recidivante, hematuria microscópica persistente, disuria o dolor abdominal en ausencia de litiasis renal. En otras ocasiones, se asocia a una nefrolitiasis o se detecta ecográficamente asociada a una nefrocalcinosis.

El tratamiento de las formas de hipercalciuria secundarias se basa, si es posible, en la corrección de la causa. En las hipercalciurias idiopáticas, el tratamiento consiste en: conseguir una diuresis abundante, evitar aportes excesivos de calcio, restringir los aportes de proteínas y sodio y, ocasionalmente, administrar diuréticos tiazídicos. Debe evitarse una dieta pobre en calcio, debido al riesgo de desmineralización. Para la prevención de la litiasis, es recomendable alcalinizar la orina con citrato sódico o potásico, administrando 1-1,5 mEq por kg de peso y día.

Abstract

Hypercalciuria is a relatively frequent metabolic disturbance of risk for renal stone formation and nephrocalcinosis, defined, for children over 2 years of age, by urinary calcium excretion greater than 4 mg per kg of body weight per day. Although it may be secondary to phosphorus-calcium metabolism dysfunctions (hyperparathyroidism, vitamin D overdose), or renal tubule alterations, it is usually idiopathic or primary.

The forms of primary hypercalciuria are multifactorial disorders whose clinical manifestations are variable such as enuresis, recurrent macroscopic hematuria, persistent microscopic hematuria, dysuria or abdominal pain in the absence of renal lithiasis. On other occasions, it is associated with nephrolithiasis or is detected echographically associated with a nephrocalcinosis.

The treatment of secondary forms of hypercalciuria is based, if possible, on correcting the cause. In idiopathic hypercalciurias, the treatment consists of achieving an abundant diuresis, avoiding excessive calcium in the diet, restricting protein and sodium intake, and occasionally administering thiazide diuretics. A diet low in calcium should be avoided due to the risk of demineralization. For the prevention of lithiasis it is advisable to alkalize the urine with sodium or potassium citrate, administering 1-1.5 mEq per kg of weight and day.

Palabras clave: Hipercalciuria idiopática; Nefrocalcinosis; Nefrolitiasis; Síndrome miccional.

Key words: Idiopathic hypercalciuria; Nephrocalcinosis; Nephrolithiasis; Micturition syndrome.

Introducción

La hipercalciuria es una anomalía metabólica relativamente frecuente con riesgo de formación de cálculos renales y nefrocalcinosis, debida a una excesiva excreción urinaria. Aunque puede ser secundaria, habitualmente es idiopática, y el tratamiento consiste en conseguir una diuresis abundante, evitando aportes excesivos de calcio, restringiendo proteínas y sodio y, en ocasiones, administrando diuréticos tiazídicos.

La hipercalciuria es una anomalía metabólica relativamente frecuente con riesgo de formación de cálculos renales, nefrocalcinosis y potencial progresión a insuficiencia renal. A pesar de que se trata del trastorno metabólico más frecuente asociado con cálculos en la edad pediátrica⁽¹⁾, es complejo definir cuáles son los valores de calciuria con potencial significado patológico, ya que el grado de calciuria es extremadamente variable,

dependiendo del tipo de dieta y edad, modificándose de forma significativa a lo largo de la vida.

Se entiende que los límites máximos de calciuria diaria normal son, de forma absoluta, de 250 mg para la mujer y de 300 mg para el hombre, siendo variable en función del peso y edad durante toda la edad pediátrica. Durante la lactancia, las cifras de calciuria consideradas normales son significativamente más elevadas que durante la edad escolar,

considerándose normales hasta de 6 mg/kg/día. De forma general, a partir de los 2 años de edad, la hipercalcia se define, como una excreción diaria de calcio superior a 4 mg o 0,1 mmol por cada kg de peso, objetivada en varias ocasiones y con una dieta habitual de calcio y sodio.

Debido a la dificultad de recogida de orina de 24 horas en los niños no continentes, puede cuantificarse el grado de calciuria a partir de los valores de las concentraciones urinarias de calcio y creatinina y la proporción o relación entre ambas, obtenidos en muestras aisladas de orina. Para los mayores de 2 años, una relación calcio/creatinina (Ca/Cr) expresada en mg/mg, superior a 0,2 sugiere hipercalcia, teniendo en cuenta que los valores normales durante los primeros 6 meses de vida se consideran normales hasta de 0,8 mg/mg, desde los 6 meses al año de vida hasta de 0,6 mg/mg y entre los 12 y 24 meses menor de 0,5 mg/mg. Expresando los valores en mmol/mmol, la proporción normal es menor de 2,3 mmol/mmol en el lactante menor de 6 meses, menor de 1,7 mmol/mmol en el menor de un año, menor de 1,4 mmol/mmol entre 12 y 24 meses y menor de 0,6 mmol/mmol en el niño mayor de 2 años (equivalencia de mmol/mmol = mg/mg x 2,83)⁽²⁾.

La hipercalcia se define como una excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día, en el contexto de una dieta normal. La calciuria también puede ser estimada en una orina aislada, determinando la relación calcio/creatinina (Ca/Cr), expresada en mg/mg o mmol/mmol. Por encima de los dos años de edad, una relación superior a 0,2 mg/mg o 0,6 mmol/mmol sugiere hipercalcia. Durante los primeros meses de vida, los valores normales de calciuria son superiores.

La excreción de calcio urinario está fuertemente influenciada no solo por el contenido en calcio de la dieta, sino por el de otros nutrientes, como el sodio o las proteínas. Esta circunstancia es especialmente relevante en los lactantes, en los que la fuente de leche o tipo de fórmula determina el grado de calciuria. Los lactantes alimentados con leche materna presentan la mayor excreción de calcio urinario, mientras que los lactantes alimentados con fórmulas de soja tienen una calciuria menor⁽³⁾. Otros aspectos,

como el sexo o la etnia, no parecen influir de forma significativa en la calciuria que, sin embargo, está claramente afectada por factores geográficos y/o culturales no identificados completamente. La relación Ca/Cr puede aumentar hasta en un 40% tras una comida rica en calcio, lo que supondría un cambio en los límites normales para el índice Ca/Cr de 0,20 mg/mg a 0,28 mg/mg. En la evaluación de un niño con posible hipercalcia debe documentarse, por tanto, una adecuada historia dietética que incluya: cantidad y tipo de lácteos, aporte de sal y proteínas, y momento de recogida de la muestra de orina, con el fin de valorar si los factores dietéticos están en relación con la calciuria.

Fisiopatología

La “hipercalcia idiopática” es un defecto metabólico, relativamente común, caracterizado por alteraciones en el transporte de calcio a nivel intestinal, renal y del hueso, que se identifica con frecuencia en la población pediátrica y, especialmente, en adultos con litiasis cálcica y osteoporosis.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la mayoría de las hipercalcias estarían asociadas a una hipercalcemia potencial, definiéndose tres mecanismos que contribuyen al aumento en la excreción urinaria aumentada de calcio⁽⁴⁾:

1. Aumento de la absorción intestinal de calcio (“hipercalcia absorptiva”), que condiciona una elevación del calcio sérico y un aumento de la excreción urinaria de calcio. Estaría mediada por un exceso de 1,25-(OH) vitamina D, y en este tipo existiría un incremento de absorción intestinal de calcio tras la restricción.
2. Aumento de las pérdidas renales de calcio (“hipercalcia renal”), en las que existe un defecto en la reabsorción tubular de calcio que condiciona el aumento de la excreción urinaria de calcio. Existiría un incremento de los niveles de PTH intacta tras la restricción de calcio.
3. Aumento de la reabsorción (resorción) ósea de calcio (“hipercalcia resorptiva”), en las que la fuente del exceso de calcio es el hueso.

Estos mecanismos pueden estar afectados, tanto por factores ambien-

Tabla I. Causas comunes de hipercalcia en niños

Genéticas

- Hipercalcia idiopática (*multifactorial, pero con carácter familiar)
- Exceso de hormonas adrenocorticales
- Síndrome de Bartter
- Acidosis tubular renal distal
- Disfunción tubular generalizada (Fanconi)
- Mutaciones en el canal de cloro 5 (CLCN5)
- Riñón medular en esponja

Sistémicas

- Diabetes mellitus
- Hipo/hipertiroidismo
- Artritis reumatoide juvenil
- Pielonefritis

Hábitos-factores dietéticos

- Inmovilización
- Hiperalimentación
- Exceso de ingesta proteica
- Dieta cetogénica

Iatrogénicas

- Tratamiento prolongado con furosemida
- Tratamiento con esteroides
- Tratamiento con metilxantinas

Metabólicas

- Hipercalcemia
- Hiperprostaglandinuria
- Hipomagnesemia
- Acidosis metabólica
- Expansión del espacio extracelular

tales como genéticos, que aumentan la excreción de calcio y el riesgo asociado de complicaciones (litiasis y nefrocalcinosis) (Tabla I).

Factores ambientales

Entre las causas más frecuentes en el niño, se encuentra la hiperdosificación de vitamina D. Otro factor determinante es la deshidratación por aumento de actividad física o por factores climáticos que no se acompañan de una reposición adecuada de líquidos, lo cual condiciona un volumen urinario disminuido. También pueden ser importantes los aportes inapropiados de calcio o de fosfato en nutrición parenteral.

Otros factores reconocidos son el aumento de la resorción ósea asociada a la inmovilización prolongada o al uso

de glucocorticoides. También el uso continuado de diuréticos del asa, que aumentan la excreción renal de calcio, especialmente durante el periodo neonatal. Una de las causas principales de nefrocalcinosis detectada en el lactante es la hipercalciuria debida al uso de furosemida, teofilina y/o corticoides en el prematuro y en el recién nacido con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, incluso sin estos tratamientos, existe en los grandes prematuros de menos de 1.500 g, una alta incidencia de nefrocalcinosis (del 10 al 60% en función de las series), en cuyo origen destaca la misma prematuridad por la inmadurez tubular, el uso de drogas y factores nutricionales debidos a la alimentación artificial de estos bebés⁽⁵⁾.

Factores genéticos

Existen evidencias de que la mayor parte de las hipercalciurias idiopáticas representan una compleja interacción genética y ambiental sin una causa única reconocible. Los genes específicos que se proponen como determinantes en la calciuria incluirían: aquellos que afectan al sensor receptor de calcio, a los canales de calcio intestinales y renales, al receptor de vitamina D, al intercambiador intestinal de oxalato, a la resorción ósea y reabsorción renal, y a la excreción renal de calcio, oxalato y citrato.

De forma menos habitual, se reconocen defectos monogénicos que pueden causar hipercalciuria afectando a uno de los tres mecanismos fisiológicos o patogénicos que hemos descrito y que condicionan riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis asociados a la enfermedad primaria⁽⁶⁾:

- Trastornos monogénicos que aumentan la absorción intestinal de calcio. Incluyen: la hipercalciuria absorptiva e hipofosfatémica, el síndrome del pañal azul, por un defecto de degradación intestinal del triptófano, y los trastornos congénitos de malabsorción (deficiencia congénita de lactasa, de sacarasa-isomaltasa y la malabsorción glucosa/galactosa).
- Trastornos genéticos que afectan la reabsorción tubular de calcio. Incluyen, entre otros: la enfermedad de Dent o nefrolitiasis ligada a X asociado a raquitismo hipofosfatémico, el síndrome de Bartter, la enfermedad de Wilson o síndrome

óculo-cerebro-renal, con síndrome de Fanconi asociado, las glucogenosis tipo 1a, la acidosis tubular renal distal por mutaciones en el co-transportador de cloro-bicarbonato o en la ATPasa de hidrógeno y la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis.

- Trastornos genéticos que aumentan la absorción ósea. Incluyen, entre otros: el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 con hiperparatiroidismo y el síndrome de McCune-Albright.

Otros factores

Existen formas secundarias de hipercalciuria que incluyen: hiperparatiroidismo, acidosis metabólicas crónicas asociadas a hipocitraturia, cualquier forma de hipercalcemia y las hipofosfatemias. Otras formas son: la sarcoidosis o la hipercalciuria asociada al síndrome de Cushing.

Formas clínicas

Hipercalciuria idiopática

El diagnóstico de "hipercalciuria idiopática" se establece ante una hipercalciuria aislada en ausencia de hipercalcemia, tras descartar otras causas y en el que los antecedentes familiares de litiasis o nefrocalcinosis no son excepcionales. Tiene un carácter familiar pseudo-dominante y se debe a la combinación de factores genéticos y dietéticos.

Una excesiva eliminación urinaria de calcio en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria, son las denominadas hipercalciurias idiopáticas con calciurias superiores a 6 mg/kg/24 horas. Estas alteraciones metabólicas, en general, pueden normalizarse con la disminución de la ingesta de sal y adecuación de la ingesta de proteínas y calcio; si bien, a veces, necesita la asociación de un diurético tiazídico. Una vez descartadas las causas secundarias de hipercalciuria y se haya establecido el diagnóstico de presunción de hipercalciuria primaria, el paso siguiente es evaluar si las modificaciones de la dieta pueden normalizar la excreción de calcio. Si los análisis de las muestras de orina se han realizado en el contexto de una dieta rica en sodio, debe recogerse una nueva muestra de

orina tras 2-4 semanas de restricción sódica (menos de 2-3 g/día). Dado el carácter genético de muchas condiciones asociadas a la hipercalciuria primaria, la posibilidad de incorporar estudios genéticos a la práctica clínica ha ido modificando la categorización de estas condiciones clínicas, con un menor peso de la denominación de idiopática⁽⁶⁾.

La "hipercalciuria idiopática" es un defecto presente hasta en el 5-10% de la población general y, más frecuentemente, en sujetos con cálculos renales de calcio o población adulta con osteoporosis. Aunque dado su carácter familiar y su comportamiento como un trastorno con herencia autosómica dominante de elevada penetrancia, se considera que la hipercalciuria se debe a una compleja interacción genética y ambiental⁽⁶⁾. Los genes específicos que se proponen como determinantes en la calciuria, incluyen aquellos que afectan: al sensor de los receptores de calcio, a los canales de calcio intestinales y renales, al receptor de vitamina D, al intercambiador intestinal de oxalato, a la resorción ósea y reabsorción renal y, por último, a mecanismos que regulan no solo la excreción renal de calcio, sino también de oxalato y citrato. Desde el punto de vista genético, la hipercalciuria idiopática debería definirse como un trastorno con entidad propia, caracterizado por alteraciones en el transporte de calcio a nivel intestinal, renal y óseo, resultado de la combinación de múltiples factores genéticos y dietéticos.

Esta anomalía casi siempre es asintomática en la infancia, hasta que se manifiesta en la edad adulta, habitualmente en el contexto de una litiasis. También se observa con frecuencia una disminución de la densidad ósea, especialmente cuando asocia hipocitraturia. Se considera que esta forma de hipercalciuria "idiopática" es la causa más frecuente de litiasis renal, tanto en la edad pediátrica como en la adulta, encontrándose en algunas series hasta en el 40% de los niños y en el 60% de los adultos con litiasis⁽¹⁾. Clásicamente, fue considerada una causa mayor de nefrocalcinosis en el niño, representando hasta un tercio de las mismas, sin embargo, el descubrimiento de algunas tubulopatías hereditarias, como la enfermedad de Dent, ha reducido el número de las hipercalciurias inexplicadas. En el con-

texto de una nefrocalcinosis, el diagnóstico de “hipercalcemia idiopática” solo puede establecerse tras una exploración tubular minuciosa.

Mecanismo fisiopatológico. La hipótesis más aceptada actualmente se basa en la existencia de 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 pacientes⁽⁴⁾. La IL-1 estimularía la producción de prostaglandina E2 y esta, de forma secundaria, el aumento de la producción de calcitriol. La hipercalcemia sería, pues, de origen óseo (resortivo) e intestinal (incremento de la absorción intestinal de calcio). Los pacientes portadores de esta anomalía metabólica tendrían un comportamiento inmunológico peculiar. Tal y como hemos comentado, a pesar de ser un trastorno tan frecuente, aún no se ha descrito ninguna alteración genética responsable de la hipercalcemia idiopática.

Formas monogénicas de hipercalcemias sin hipercalcemia

Estudios de las formas monogénicas de nefrolitiasis hipercalcémica asociadas a diferentes tubulopatías congénitas o a alteraciones en el metabolismo del magnesio, del fósforo o del calcio, han ayudado a identificar un número significativo de transportadores, canales y receptores involucrados en la regulación de la resorción tubular de calcio. Otras enfermedades hereditarias que presentan una hipercalcemia con calcemia normal son determinados trastornos asociados al síndrome de Fanconi, como el síndrome de Lowe o síndrome óculo-cerebro-renal, o algunas formas de pseudohipoadosteronismo. Nos referimos a continuación, a las formas más significativas de hipercalcemias genéticas^(7,8):

- La acidosis tubular distal (antes llamada “acidosis de Albright”), en sus diferentes formas genéticas, autosómica recesiva (con sordera asociada) o dominante, provoca una nefrocalcinosis medular asociada a la hipercalcemia debida a la acidosis crónica. En ausencia de tratamiento, la nefrocalcinosis ofrece una imagen

de “granos de mijo”, marcando los cálices y dibujando, en ocasiones, los contornos de la papila. En los casos menos graves, la nefrocalcinosis es más discreta, con pequeños granos opacos medulares o solo detectables en la ecografía. Un tratamiento alcalinizante precoz con citratos puede normalizar la calciuria, evitando la aparición de las formas graves de hipercalcemia.

- El síndrome de Bartter, una enfermedad autosómica recesiva, ocasionalmente asociada a sordera, debida a mutaciones en diferentes genes como son: el co-transportador de Na-K-Cl (NKCC2), el canal medular regulador de potasio (ROMK), el canal de cloro dependiente de voltaje CLC-Kb, la subunidad beta CLC-Kb o bartrina, el receptor calcio sensible CaSR o BSND (con sordera). Se acompaña de una hipercalcemia a menudo generadora de nefrocalcinosis y difícilmente controlable a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos. Esta tubulopatía, caracterizada por una alcalosis hipopotasémica es, en la actualidad, una de las causas más frecuentes de nefrocalcinosis en el niño.
- La enfermedad de Dent o “nefrolitiasis ligada al X”, donde la hipercalcemia está asociada a una proteinuria tubular de bajo peso molecular, es mucho más rara en el niño. Está asociada a mutaciones del gen que codifica un canal cloro, CLCN5, o más raramente, del gen OCRL1 igualmente situado en el cromosoma X; OCRL1 es con más frecuencia responsable del síndrome de Lowe (oculocerebrorenal), donde la hipercalcemia puede acompañarse de una tubulopatía proximal completa o incompleta (síndrome de Fanconi).
- La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis, enfermedad autosómica recesiva asociada a mutaciones de genes que codifican las “paracelinas” (Claudin 16 y 19). Los miembros de la familia de proteínas de membrana claudinas, forman las uniones que conforman las barreras intercelulares de una gran variedad de epitelios. Estudios de estos genes han permitido conocer muchos aspectos

de los mecanismos que regulan la resorción de calcio en el túbulo renal y predisponen a la hipercalcemia y nefrolitiasis.

- El raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia, asociado a mutaciones autosómicas recesivas del gen SLC34A3, que codifica el co-transportador sodio-fosfato NaPi2c, puede complicarse con una nefrocalcinosis, así como la delección del gen SLC34A1 del co-transportador NaPi 2a en el marco de un síndrome de genes contiguos.
- Se han descrito casos de nefrocalcinosis por hipercalcemia en otras enfermedades hereditarias: cistinosis y enfermedad de Wilson, que condicionan un síndrome de Fanconi y las glucogenosis tipo 1a.
- La hipercalcemia con hipocalcemia es excepcional. Habitualmente, es el resultado de un hipoparatiroidismo con defecto de reabsorción tubular del calcio por mutación activadora del receptor sensible al calcio. Se suele observar en el periodo neonatal, con una hipercalcemia y una nefrocalcinosis en el contexto de una hipocalcemia de grado variable.

Hipercalcemias con hipercalcemia

El hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo es raro en el niño y no suele observarse antes de la adolescencia. Su presencia en sujetos jóvenes obligaría a investigar una “neoplasia endocrina múltiple” de tipo I.

Entre las causas genéticas de hipercalcemia en el lactante, que pueden o no estar asociadas a una nefrocalcinosis, se describe como característico el síndrome de Williams-Beuren, un síndrome genético por microdelección que asocia facies peculiar, retraso mental y cardiopatía, debido a una microdelección en el cromosoma 7 que incluye el gen de la elastina. La hipercalcemia formaba parte de los criterios clínicos que definieron el síndrome, aunque posteriormente se ha documentado que no es un elemento crítico asociado al síndrome. También se han descrito casos de nefrocalcinosis con hipercalcemia e hipercalcemia en la trisomía 21.

Se describe hipercalcemia e hipercalcemia en algunos síndromes de malabsorción intestinal de los azúcares y en los hipotiroidismos no tratados. Por último,

en los casos en los que no se identifica una causa evidente y que se agrupan en las denominadas “hipercalcemias infantiles idiopáticas”, a menudo complicadas con nefrocalcinosis, comienzan a identificarse alteraciones hereditarias del metabolismo de la vitamina D, que parecen jugar un papel importante. Sin embargo, debe considerarse que, en la edad pediátrica, las causas más frecuentes de hipercalcemia son las iatrogénicas: sobrecarga de vitamina D, vitamina A y calcio, sobre todo, en caso de nutrición parenteral (Tabla II).

Manifestaciones clínicas

Referidos fundamentalmente a la hipercalcemia primaria o idiopática, la mayor parte de los casos son asintomáticos durante la edad pediátrica. En enfermedades en las que la hipercalcemia es secundaria, la clínica es variable dependiendo de la enfermedad primaria. Por su frecuencia, la litiasis es la manifestación más relevante.

Nefrolitiasis

La presencia de cálculos urinarios es una situación poco habitual en la edad pediátrica, aunque su incidencia ha ido en aumento en los últimos años. La prevalencia de nefrolitiasis en niños varía desde 1 en 1.000 a 1 en 10.000 por año, dependiendo de la región geográfica⁽⁹⁾. Especialmente en los más jóvenes, ante una litiasis renal, se plantea el dilema de si existe una condición metabólica subyacente y, por otro lado, en presencia de hipercalcemia, debe valorarse cuál es el riesgo de que el niño desarrolle a lo largo de su vida episodios recurrentes de cólicos nefríticos.

La enfermedad litiásica renal o nefrolitiasis afecta hasta el 3-5% de la población y a menudo se asocia a hipercalcemia. Por otro lado, la hipercalcemia es una condición familiar que se presenta hasta en el 35% de los pacientes con litiasis y que, por tanto, puede manifestarse como un trastorno hereditario con presentación clínica durante la infancia. Cuando la hipercalcemia predomina, se suele expresar en forma de oxalato de calcio dihidratado (*weddellita*) o de fosfato de calcio (carbapatita, *brushita*).

La presentación clínica de dolor cólico agudo es poco habitual en los niños, aunque la sintomatología varía

Tabla II. Causas de hipercalcemia

Fármacos

- Hipervitaminosis D
- Hipervitaminosis A
- Tiacidas
- Alcalinos (junto a sobrealimentación láctea)
- Litio

Hormonas

- Hiperparatiroidismos primarios
- Hipertiroidismo
- Síndrome de Cushing (exceso de movilización)
- Enfermedad de Addison (alteración del equilibrio ácido-base)
- Feocromocitoma
- Administración de estrógenos
- Vipoma

Enfermedades sistémicas

- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Micosis generalizada
- Insuficiencia renal aguda
- Disproteinemias
- Neoplasias (leucemia, linfomas, neuroblastoma)

Alteraciones óseas

- Hipofosfatasa
- Displasia metafisaria

Otras causas

- Inmovilización
- Rabdomiolisis
- Hipercalcemia idiopática del lactante
- Hipercalcemia benigna familiar
- Adiponecrosis subcutánea

en función de la edad de los mismos. La mitad de los niños con urolitiasis manifiestan dolor abdominal, en flancos o pélvico y, en los más pequeños, el dolor puede incluso simular un cólico de lactante. La hematuria, tanto micro como macroscópica, se describe hasta en el 33-90% de los niños con litiasis, pudiendo preceder a la formación de cálculos, tanto en niños con hipercalcemia como con hiperoxaliuria o hiperuricosuria. La urolitiasis puede complicarse con infecciones urinarias, especialmente en los más pequeños, aunque también puede observarse asociado a una piuria estéril. Los cálculos en vejiga o uretra, con frecuencia se manifiestan con disuria y polaquiuria⁽¹⁰⁾.

Cuando se analiza la composición de un cálculo eliminado o extraído, es posible identificar el origen metabólico que causa la formación de la litiasis. En la edad pediátrica, los cálculos de oxalato de calcio suponen del 46 al 64%, seguidos de los cálculos de fosfato cálcico (14-30%), estruvita (13%), cistina (5%), ácido úrico (4%) y un 4% de miscelánea o mixtos⁽⁹⁾.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis se define como la presencia de depósitos de sales de calcio en el parénquima renal, a diferencia de la litiasis renal, más frecuente, donde las calcificaciones se sitúan en las vías urinarias. Su frecuencia en el niño, que parecía baja cuando el diagnóstico se basaba en la radiografía de abdomen o en el estudio histológico del riñón,

se ha visto incrementada desde que se ha generalizado la ecografía de rutina, principalmente en los prematuros, en los cuales no es raro detectar una nefrocalcinosis⁽¹⁰⁾.

La nefrocalcinosis no debe considerarse como una enfermedad, sino como un síntoma cuyas causas pueden ser múltiples, tanto de origen genético como iatrogénico, situaciones en las que aumenta de forma significativa y mantenida la excreción urinaria del calcio o del oxalato. El diagnóstico etiológico debe estar orientado por: la edad del niño, el contexto clínico, el aspecto y la localización de las calcificaciones y, sobre todo, por las determinaciones biológicas. En toda nefrocalcinosis debe realizarse, al menos, una calciuria junto a un ionograma sanguíneo con determinación de: bicarbonato, calcemia, fosfatemia, magnesemia, niveles vitamínicos [25 OH D₃ y 1,25 OH D₃], nivel de parathormona en caso de hipercalcemia y oxaluria en caso de calcemia y de calciuria normales (Algoritmo 2). En la mayoría de los casos, existe una hipercalcemia, asociada o no a una hipercalcemia. Más raramente, se trata de depósitos de oxalato de calcio o de la calcificación de lesiones histológicas.

La nefrocalcinosis por sí misma no suele provocar ningún síntoma clínico antes de llegar a un estadio muy avanzado, que es cuando repercute en la función renal. Los únicos síntomas que pueden imputarse directamente a la nefrocalcinosis son: la hematuria, micro o macroscópica, la leucocituria estéril

y la alteración de la concentración de la orina⁽¹¹⁾.

La nefrocalcinosis casi siempre se detecta en una prueba de imagen motivada bien por los síntomas de una posible litiasis o en el contexto de estudio de otro trastorno, como puede ser: dolor abdominal, infección urinaria, poliuria, retraso del crecimiento, etc., siendo la ecografía renal la prueba de elección para detectar estas alteraciones. En ocasiones, la existencia de un riesgo conocido, especialmente ante sospecha de tubulopatías o trastornos del metabolismo del fósforo, calcio o magnesio, o grandes prematuros o neonatos con cardiopatías graves intervenidas y que han recibido tratamientos diuréticos intensivos y prolongados, debe motivar la búsqueda de nefrocalcinosis con un simple control ecográfico.

El diagnóstico de nefrocalcinosis suele establecerse casi siempre que existan lesiones “macroscópicas”, cuando las calcificaciones son suficientemente grandes como para ser detectadas en las pruebas de imagen renal. En función de la localización, se distinguen las “nefrocalcinosis medulares”, las más frecuentes, y las “nefrocalcinosis corticales” o “difusas”. Aunque los depósitos cálcicos se manifiestan como zonas de hiperecogenicidad en el parénquima renal, este hallazgo no es sinónimo de calcificación, salvo si se acompaña de un cono de sombra acústica. La presencia de lesiones hiperecogénicas obligan a descartar: microquistes de las enfermedades poliquísticas recesivas, los granulomas infecciosos, principalmente por *Cándida*, la precipitación intratubular de hematíes en la drepanocitosis, precipitación de uratos en las hiperuricemias congénitas, o de proteína de Tamm-Horsfall en el recién nacido. Por otro lado, no hay que olvidar que la ecogenicidad cortical está fisiológicamente aumentada en el recién nacido, lo que puede requerir repetir la prueba al cabo de algunas semanas en caso de duda.

El diagnóstico de nefrocalcinosis ecográfica puede requerir de confirmación radiológica mediante una radiografía simple de abdomen o tomografía computarizada (TC). En función de su tamaño, las calcificaciones pueden ser evidentes o difícilmente visibles y, en función de su etiología, de aspecto variable (en forma de finas semillas, de

red, de granos de mijo, grandes bloques opacos). La TC es más sensible y permite detectar calcificaciones no visibles en la radiografía y sus localizaciones precisas, pero su coste y el riesgo ligado a la radiación no aconsejan su uso como prueba de detección. La resonancia magnética (RM) no está indicada en materia de calcificaciones.

Otras manifestaciones

Probablemente, la manifestación más frecuente sea la hematuria macroscópica indolora o la microhematuria mantenida⁽¹²⁾.

Otras manifestaciones que pueden presentar los niños con hipercalcemia idiopática son los síntomas miccionales, como: disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria, enuresis o dolor abdominal recidivante secundario a la eliminación de cristales y lesión del urotelio sin formación de piedras. La hipercalcemia también puede aparecer asociada a infección urinaria recurrente. En ocasiones, clínicamente solo se advierte que el niño emite orinas turbias por la presencia de cristales, especialmente, en la primera orina del día^(12,13).

Recientemente, se ha evidenciado cierta relación entre hipercalcemia, talla baja y disminución de la densidad mineral ósea y, de forma excepcional, ha sido referido, como primer síntoma, la aparición de fracturas óseas ante traumatismos de poca intensidad^(14,15).

Diagnóstico⁽¹⁶⁾

La determinación en una doble muestra de orina, que incluya la primera orina de la mañana y una muestra de orina postprandial puede dar suficiente información para identificar una hipercalcemia. Si únicamente se dispone de muestras aleatorias sería deseable recoger una muestra recogida tras 2-4 horas de una ingesta láctea. Si la relación Ca/Cr (mg/mg) es menor de 0,2, no sería necesaria una reevaluación de la hipercalcemia.

Anamnesis e historia clínica

Mediante una adecuada historia dietética, debe investigarse la posible existencia de una ingesta excesiva de calcio, proteínas y sodio y, desde el punto de vista clínico, la presencia de dolores óseos o antecedentes de fracturas frecuentes, o las manifestaciones urinarias

antes referidas (orinas turbias, disuria, polaquiuria, incontinencia, hematuria, dolores abdominales recidivantes, etc.). Deben recogerse, además, antecedentes familiares de hipercalcemia, de litiasis renal o de consanguinidad y, en la exploración física, considerar una talla ligeramente baja.

Según se recoge en los algoritmos diagnósticos (Algoritmos 1 y 2), la mayoría de los trastornos que se identifican como causa de hipercalcemia, y que deben descartarse en todos los casos, son: tubulopatías, alteraciones monogénicas poco frecuentes, en las que pueden 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.

Análisis de sangre y orina

En todos los niños con sospecha de hipercalcemia, además de un pH (elemental) y sedimento urinario, debe determinarse: el índice Ca/Cr tras ingesta y en ayunas, la excreción de citrato urinario (índice Ca/citrato), el equilibrio ácido-base y las concentraciones séricas de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, calcitriol y hormona paratiroidea (PTHrP).

Las determinaciones básicas en sangre y orina deben estar dirigidas a descartar otras causas de hipercalcemia. Los estudios diagnósticos para detectar una posible hipercalcemia deben ser diferidos si el paciente tiene una infección urinaria, ya que durante las pielo-nefritis, está incrementada la excreción urinaria de calcio.

En primer lugar, debe recogerse una muestra aislada de orina y determinar las concentraciones de calcio y creatinina para calcular el cociente Ca/Cr (Tabla III). A partir de los 2-3 años de edad, se 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, pero infravalora la calcemia en las muy musculadas. En los niños con escasa actividad muscular, en los afectados de distrofias musculares o mielomeningocele, el cociente sobrevalora

Tabla III. Límites normales de calciuria para las distintas edades (cociente Ca/Cr)

0-6 meses	< 0,8 mg/mg o < 2,3 mmol/mmol
7-12 meses	< 0,6 mg/mg o < 1,7 mmol/mmol
12-24 meses	< 0,5 mg/mg o < 1,4 mmol/mmol
≥ 2 años	< 0,2 mg/mg o < 0,6 mmol/mmol

la calciuria. Desde el punto de vista de desarrollo, en la pubertad, existe una clara tendencia a descender la eliminación urinaria de calcio.

Antes de realizar el diagnóstico de hipercalciuria, debe confirmarse la hipercalciuria en, al menos, dos muestras de orina. Una forma sencilla de controlar a los pacientes con hipercalciuria idiopática, sería determinar el cociente Ca/Cr en la orina de la noche (al acostarse, 1 hora tras la ingesta de lácteos) y, al día siguiente, en la primera orina del día. 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). Para el diagnóstico de hipercalciuria, ambas muestras deben repetirse, al menos, en dos ocasiones y separadas, al menos, un mes.

Una vez identificada una hipercalciuria, es muy importante determinar la citraturia en, al menos, una muestra en ayunas o en la orina de 24 horas. La hipocitraturia puede ser consecuencia de una acidosis sistémica e incrementa la pérdida de masa ósea. La hipocitraturia permite determinar el riesgo litogénico, ya que una asociación de hipercalciuria con hipocitraturia incrementa significativamente el riesgo de litiasis. El cociente Ca/citrato > 0,33 mg/mg supone un riesgo de cristalización urinaria. Se considera hipoci-

traturia, una excreción de citrato con valores inferiores a 8 mg/kg/día, o un cociente citrato/creatinina inferior a 400 en mg/g en niños, y a 250 mg/g en adultos (Tabla IV).

Pruebas de acidificación urinaria

En caso de asociarse hipercalciuria e hipocitraturia, debe realizarse una prueba de acidificación con furosemida. Cuando se objetiva un defecto en la capacidad de descender el pH urinario por debajo de 5,5, debe considerarse la posibilidad de una acidosis tubular distal incompleta y que sea necesario un seguimiento y tratamiento específico, con aportes de citrato.

Ecografía renal y otros estudios

La ecografía renal y de las vías urinarias permite identificar la existencia de litiasis o de microlitiasis (concreciones de menos de 3 mm de diámetro, sin sombra acústica), de nefrocalcinosis y de malformaciones asociadas (muchas malformaciones renales se acompañan de hipercalciuria). Puede solicitarse una radiografía de mano para determinar la edad ósea si la talla es baja o de otras regiones si hay antecedentes de fractura o dolores óseos.

En los casos de fracturas, dolores óseos, hipercalciuria asociada a hipocitraturia, defecto de acidificación tras estímulo con furosemida o presencia de

un cociente Ca/Cr elevado en la primera orina del día, estaría indicado solicitar una densitometría ósea. En el caso de encontrarse osteopenia, deben determinarse los niveles de PTHi y de los marcadores de remodelado óseo.

Los marcadores de formación ósea (función osteoblástica) más utilizados son la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea. Son marcadores de resorción (función osteoclástica), los niveles de fosfatasa ácida-tartratorresistente y la eliminación urinaria de desoxipiridino-lina 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 resorptivo aunque, en raras ocasiones, existe un defecto en la función osteoblástica.

Tratamiento

Una adecuada ingesta de líquidos es crítica en la prevención de la sobresaturación de la orina, independientemente de la causa de la hipercalciuria. Además, está recomendada una dieta pobre en sodio, alta en potasio y baja en oxalatos para reducir la excreción urinaria de calcio.

En los niños con hipercalciuria, debe garantizarse una adecuada ingesta de líquidos, fundamentalmente agua, para la prevención de la sobresaturación de la orina, independientemente de la causa. Sin embargo, el control de la calciuria no debe ser un objetivo universal en el tratamiento de estos niños, ya que esta oscilará a lo largo de los años y, en muchas ocasiones, no se acompaña de signos clínicos significativos.

Además, debe recomendarse una dieta pobre en sodio, alta en potasio y baja en oxalatos en los niños con hipercalciuria, oxaluria y litiasis idiopática, debido al conocido efecto calciúrico de una dieta rica en sal. Una dieta aumentada en potasio, puede reducir la excreción urinaria de calcio.

Si no se trata, la hipercalciuria conduce a nefrolitiasis en aproximadamente el 15% de los casos. En los casos refractarios, junto a la dieta, la administración de diuréticos tiazídicos por vía oral, puede normalizar la excreción urinaria de calcio mediante la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado proximal y distal. Dicha terapia puede hacer desaparecer la hematu-

Tabla IV. Valores urinarios normales en niños en edad escolar

Calcio	< 4 mg/kg/día
Ácido úrico	< 0,56 mg/dL (GFR) o < 815 mg/1,73 m ² /día
Oxalato	< 40 mg/1,73 m ² /día
Cistina	< 60 mg/1,73 m ² /día
Citrato	> 400 mg/g creatinina o >4,5 mg/kg/día o > 320 mg/1,73 m ² /día
Magnesio	> 1 mg/kg/día
Fosfato	< 21,6 mg/kg/día o < 1000 mg/1,73 m ² /día
Volumen	> 20 mL/kg/día

ria y la disuria asociadas a hipercalciuria y evita el desarrollo de nefrolitiasis. Sin embargo, aún no se han establecido de manera precisa, las indicaciones del tratamiento con diuréticos tiazídicos en la hipercalciuria idiopática⁽¹⁷⁾.

Normas dietéticas⁽¹⁸⁾

La situación de riesgo que supone una hipercalciuria asintomática exige únicamente la instauración de medidas dietéticas protectoras e incremento de la práctica de ejercicio físico, evitando crear conciencia de enfermedad. La dieta debe ajustarse a las recomendaciones diarias para la edad respecto a la ingesta de proteínas, calcio y sal. Debe suspenderse el aporte de suplementos de vitamina C y/o vitamina D.

De forma general las recomendaciones serían las siguientes:

- **Ingesta abundante de agua:** 30 ml/kg/día sin exceder de 2 litros. Lo ideal sería conseguir diuresis superiores a 1,5 ml/kg/hora o 750 ml en lactantes, mayor de 1.000 ml en niños menores de 5 años, superior a 1.500 ml en niños de 6 a 10 años y superiores a 2 litros en preadolescentes y adolescentes. Con estas medidas, se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.
- **Evitar el exceso de calcio,** adecuando los aportes a las necesidades, favoreciendo el consumo de frutas en vez de postres lácteos. La restricción de calcio no se recomienda por la asociación de la hipercalciuria con osteopenia, pero deben garantizarse las necesidades diarias de ingesta de calcio, cuyas RDA están bien establecidas, sin que deban sobrepasarse, a pesar de los estímulos culturales hacia la ingesta de productos lácteos. La mayoría de leches comerciales contienen 120 mg/dl, por lo que los aportes de leche o derivados equivalentes no deberían exceder

Tabla V. Necesidades diarias de calcio (RDA)

0-6 meses	400 mg
6-12 meses	600 mg
1-11 años	800 mg
11-24 años	1.200 mg

la cantidad de 500-600 ml durante la infancia y 1 litro al día a partir de la adolescencia. De estos aportes se absorbe, a nivel intestinal, aproximadamente, el 40%, excepto cuando se trata de leche materna que alcanza el 60% (Tabla V).

- Dado que la calciuria aumenta al hacerlo la natriuria y disminuye cuando esta 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 alcahofas), verduras y hortalizas (tomates y berenjenas), frutas (plátano, uva, fresón, melón, cerezas, ciruela, níspero, higo y piña) y frutos secos (almendras, cacahuets, avellanas y

Tabla VI. Necesidades diarias de sodio (RDA)

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

castañas). Puede calcularse el cumplimiento de la dieta calculando el cociente Na:K en orina, que debería ser < 2,5 mEq/mEq (Tabla VI).

Tabla VII. Recomendaciones dietéticas generales para niños con hipercalciuria idiopática⁽¹⁸⁾

1. La hipercalciuria idiopática es una anomalía metabólica que se mantiene a lo largo de la vida. El tratamiento dietético contribuye a disminuir la calciuria 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, en general, sobre todo, con la leche. El componente integral de los cereales (fibra) reduce la absorción intestinal de calcio, que está 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. Aumentar el contenido en fibra. 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
9. Limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalatos (cacao, té, frutos secos, refrescos de cola...)

- *Restringir el aporte de proteínas animales*, ya que estas 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, tiene la ventaja de aportar factores protectores de la formación de cálculos.

En la tabla VII, aparece un resumen de las normas dietéticas que puede ser entregado a las familias de los niños afectados⁽¹⁸⁾.

Tratamiento farmacológico⁽¹⁹⁾

- En las hipercalciurias sintomáticas importantes o con riesgo de complicaciones, que no respondan a las medidas dietéticas, en los niños con excreción reducida de citrato se añade al tratamiento citrato potásico: 1-1,5 mEq/kg/24 horas repartido en 2-3 tomas, preferiblemente con las comidas principales y especialmente en la cena. El citrato en la orina forma complejos con el calcio, reduciendo el calcio iónico y la formación de sales de oxalato y de fosfato cálcicos. 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. El citrato puede administrarse como Polycytra o solución de Shohl. La solución de Shohl puede prepararse en farmacia a partir de 140 g de ácido cítrico y 98 g de citrato sódico en 1 litro de agua. 1 ml de esta solución proporciona 1 mmol de bicarbonato. Debemos tener como diana terapéutica, mantener un índice calcio/citrato < 0,33 mg/mg, monitorizando el pH urinario no debe ser superior a 6,5, para evitar la precipitación de fosfato.
- En caso de no tolerarse el citrato o de no existir mejoría, se añade hidroclorotiazida: 1,5 – 2,5 mg/kg en dosis única matutina o clorotiazida a 15-25 mg/kg/día. Las tiazidas estimulan el transporte transcelular de calcio en el túbulo contorneado distal. La dosis se va incrementando hasta conseguir una excreción de calcio en orina de 24 horas menor de 4

mg/kg y la desaparición de las manifestaciones clínicas si las hubiese. El tratamiento se mantiene un año, tras el cual, en el caso de las hipercalciurias idiopáticas, puede suspenderse, pero deberá reiniciarse en caso de recidiva de la hematuria macroscópica, de la nefrolitiasis o de la disuria. Hay que tener en cuenta que el tratamiento con diuréticos tiazídicos puede tener efectos secundarios, lo cual obliga a realizar controles periódicos plasmáticos. El más frecuente e importante es la hipopotasemia, que puede evitarse asociando amiloride. Además, pueden favorecer hipomagnesemia, aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, urato, colesterol y LDL, y reducir la eliminación urinaria de citrato.

- En caso de osteopenia severa, se está estudiando el efecto antirresortivo de los bifosfonatos, cuya utilidad ha sido probada en adultos y niños hipercalciúricos con desmineralización ósea y en otras patologías pediátricas.

Bibliografía

Los asteriscos destacan los artículos de interés a juicio del autor.

- 1.** Bergsland KJ, Coe FL, White MED, et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. *Kidney Int.* 2012; 81: 1140.
- 2.* Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr.* 1993; 123: 393-7.
- 3.* Hillman LS, Chow W, Salmon S, et al. Vitamin D metabolism, mineral homeostasis and bone mineralization in term infants fed human milk, cow milk-based formula or soy-based formula. *J Pediatr.* 1988; 112: 864-74.
- 4.*** Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int.* 1996; 49: 1507-18.
- 5.** Schell-Feith EA, Kist-van-Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 221-30.
- 6.** Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2321-32.
- 7.*** Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol.* 2008; 179: 1676-82.
- 8.* Cochat P, Pichault V, Bacchetta J,

Dubourg L, Sabot C, Daudon M, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 415-24.

- 9.* Stapleton FB. Nephrolithiasis in Children. *Pediatr Rev.* 1989; 11: 21-30.
- 10.** Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide is the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants *Pediatr Int.* 2010; 52: 51-6.
- 11.* García-Nieto V, Claverie-Martín F. Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria and insularity. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1331-2.
- 12.* Stapleton FB, Roy S, Noe HN. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1345-8.
- 13.* Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr.* 1990; 116: 103-5.
- 14.*** 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: 578-83.
- 15.** Penido MG, de Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 123-30.
- 16.* Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 403-13.
- 17.** García Nieto VM, Rodrigo MD. Hipercalciuria idiopática, ¿cómo se sale del laberinto? *An Esp Pediatr.* 1997; 47: 568-74.
- 18.*** Escribano J, Balaguer A, Roqué M, Feliu A, Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD006022.
- 19.** Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 214-9.
20. González-Lamuño D. Hipercalciuria. *Pediatr Integral.* 2013; XVII(6): 422-32.

Bibliografía recomendada

- Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int.* 1996; 49: 1507-18.

Descripción de las bases patogénicas de la hipercalciuria y de los mecanismos de respuesta inflamatoria implicados en esta entidad.

- Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2321-32.

Propuesta de algoritmos de investigación de las

causas genéticas de nefrolitiasis a partir del hallazgo de hipercalciuria.

- García Nieto VM, Rodrigo MD. Hipercalciuria idiopática, ¿cómo se sale del laberinto? *An Esp Pediatr.* 1997; 47: 568-74.

Excelente revisión en castellano, relativa a la nefrocalcinosis. Los autores españoles recogen aspectos basados en su propia experiencia y proponen diferentes algoritmos de trabajo.

- Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roque I, Figuls M. Pharmacologi-

cal interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. [CD004754 (MEDLINE)].

- Revisión de los tratamientos que se recogen en el trabajo.

Caso clínico

Niña de 4 años de edad remitida al hospital por fiebre (39°C) de seis días de evolución y dolor abdominal.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, parto normal a término (40 semanas), con peso adecuado (3.360 g). Desde los 2 años, miopía con gafas correctoras y en seguimiento por oftalmología. A los 3 años y medio, presentó una infección del tracto urinario no complicada por *Escherichia coli*, recibió tratamiento ambulatorio, sin control ecográfico posterior. Los padres refieren que bebe mucho desde siempre y presenta enuresis nocturna.

Antecedentes familiares

Abuela paterna con hipoacusia, primo paterno con litiasis renal, padre con microhematuria.

Al ingreso, la paciente se encontraba eutrófica con peso y talla en percentiles normales (peso: 17.400 g, talla: 104 cm). Aunque febril, presenta aceptable estado general y se encuentra bien perfundida. Se recoge una orina para elemental y sedimento, en los que se recoge pH de 7, sangre [++], leucocitos [+++]. En el sedimento se identifica bacteriuria con piuria, presencia de 5 hematíes por campo y uratos amorfos. Con la sospecha de infección del tracto urinario de vías altas (pielonefritis), se solicita urocultivo y se inicia tratamiento antibiótico. El urocultivo, se informa positivo para *Escherichia coli*, y en la ecografía renal realizada de forma ambulatoria, se evidencian imágenes compatibles con nefrocalcinosis bilateral (Fig. 1).

Cumplió adecuadamente el tratamiento para la infección urinaria y se remite a nefrología infantil donde se solicita, en una primera valoración, un índice Ca/Cr en orina aislada y estudio analítico básico con equilibrio ácido base, urea, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina (Algoritmo 2).

Los exámenes de laboratorio muestran insuficiencia renal con creatinina de 1,06 mg/dL, y una estimación de filtrado calculado por la fórmula de Schwartz de 50 ml/min/1,73, iones (Na, K y Cl) normales, calcemia normal (8,8 mg/dL), hipomagnesemia (1,2 mg/dL), fosfatemia normal (4,4 mg/

dL), anemia (Hb de 8,6 gr/dL) y acidosis y en orina un índice Ca/Cr de 1,2 mgr/mgr.

La evaluación cardiológica y otorrinolaringológica fue normal. En Oftalmología, se diagnosticó "coriorretinitis cicatrizal macular, coriopatía miópica".

Diagnóstico

La presencia hipercalciuria con: nefrocalcinosis, hipomagnesemia e insuficiencia renal, asociadas a patología ocular y antecedentes personales (poliuria-polidipsia, infecciones urinarias, alteraciones oculares) y familiares (hipoacusia, hematuria, litiasis) compatibles, orientan el diagnóstico de "hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis".

Se recoge orina para determinación de magnesuria, que se encuentra elevada (> 1 mg/kg/24 horas y cociente Mg/Cr > 0,06 mg/mg) y citraturia (disminuida con excreción de menos de 4,5 mg/kg/día) y se solicita PTHi que se encuentra elevada (91 ng/L, valores normales 8-50 ng/L).

La presentación clínica, los exámenes complementarios realizados y los antecedentes personales y familiares de la paciente son compatibles con el síndrome de hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. La confirmación diagnóstica se realizará con el estudio genético, para evidenciar mutaciones en el gen que codifica la paracelina 1.

Tratamiento y evolución

Se indicó citrato potásico a 1,5 mEq/kg/día en 3 tomas (fórmula de Shohl) y tratamiento con amiloride-hidroclorotiazida 25 mg/día, pidolato de magnesio 1,5 g/día, ácido fólico 5 mg/día, sulfato ferroso 3 mg/kg/día, dieta hiposódica controlada en proteínas y líquidos a demanda.

Durante su evolución presentó nueva infección urinaria a *E. coli*, se realizó cistouretrografía miccional, que fue normal, y se inició profilaxis antibiótica con nitrofurantoina. Se suspendió la hidroclorotiazida a los dos meses de tratamiento por brusco aumento de urea y creatinina, con mejoría posterior y mantenimiento de valores de calciuria dentro de la normalidad. Se mantiene hasta la actualidad el resto de la medicación.

Comentario clínico

El síndrome de "hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis" es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente, caracterizada por la pérdida renal de calcio y magnesio que lleva a la disminución progresiva de la función renal.

Los hallazgos clínicos de esta enfermedad incluyen: infecciones urinarias de repetición (por nefrocalcinosis y litiasis renal), poliuria-polidipsia (por alteración en la capacidad de concentración urinaria), tetania, calambres y debilidad muscular (por hipomagnesemia), raquitismo (por compensa-

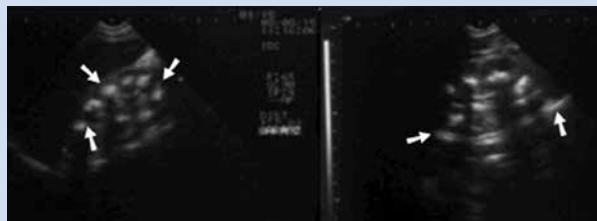


Figura 1. Ecografía renal. Las flechas señalan nefrocalcinosis macroscópica medular.

Continúa.

Caso clínico (continuación)

ción para mantener la calcemia), litiasis renal, hipertensión arterial, vómitos y retraso de crecimiento.

También se describen trastornos extrarrenales, como: anomalías oculares (miopía, nistagmo, coriorretinitis y calcificaciones corneales) y auditivas (hipoacusia neurosensorial), que son de aparición tardía, aunque existen excepciones.

La nefrocalcinosis bilateral se observa en todos los casos, al igual que la hipomagnesemia con hipermagnesuria. La **hipercalciuria con calcemia normal** está presente en todos los casos, excepto en los niños con insuficiencia renal avanzada. Las concentraciones de parathormona se encuentran normales o elevadas. Estos pacientes pueden presentar acidosis metabólica por falta de acidificación distal e hipocitraturia.

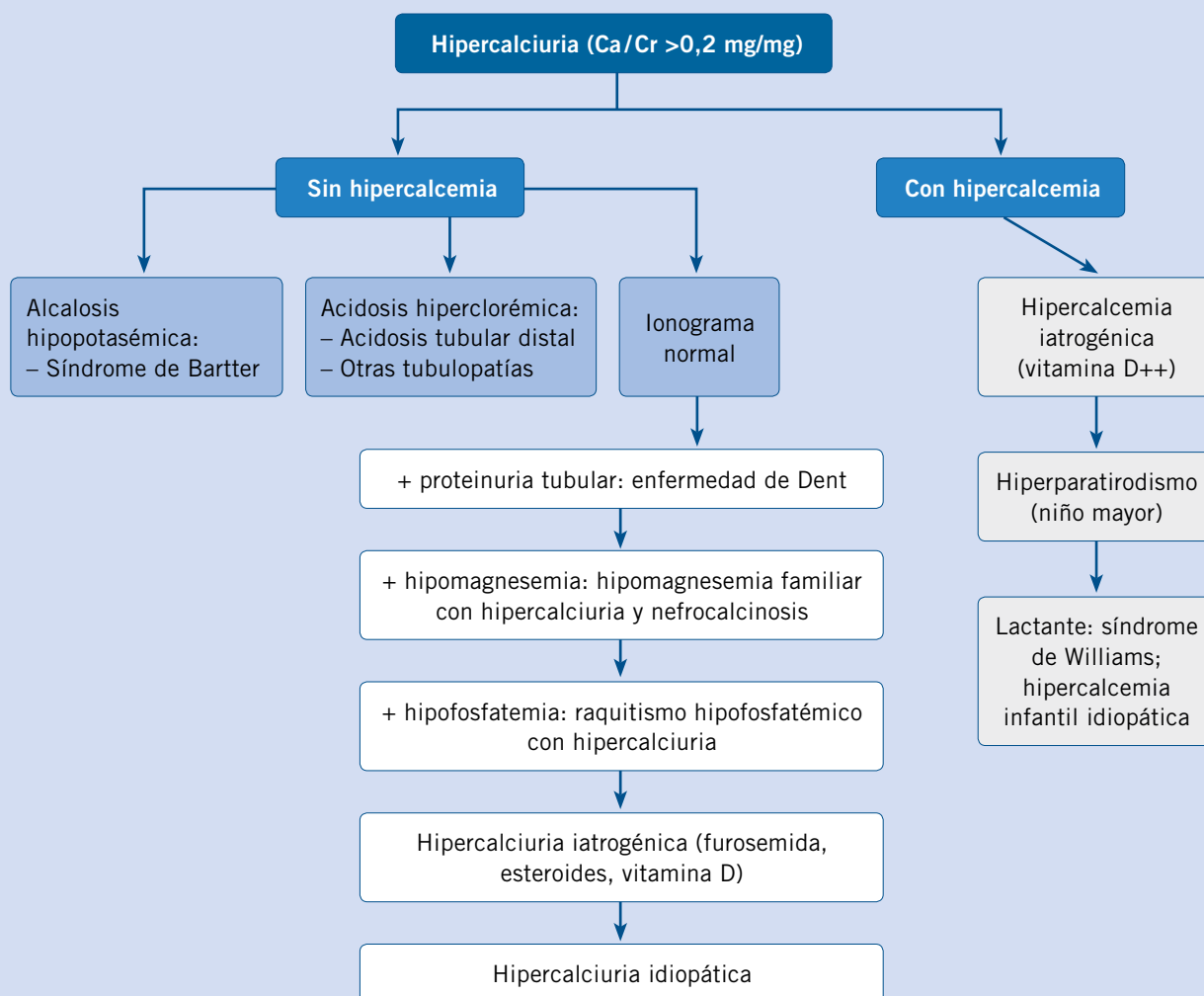
El estado final de la enfermedad constituye la insuficiencia renal crónica que se observa hacia la segunda

o tercera década y que lleva a la necesidad de diálisis y trasplante.

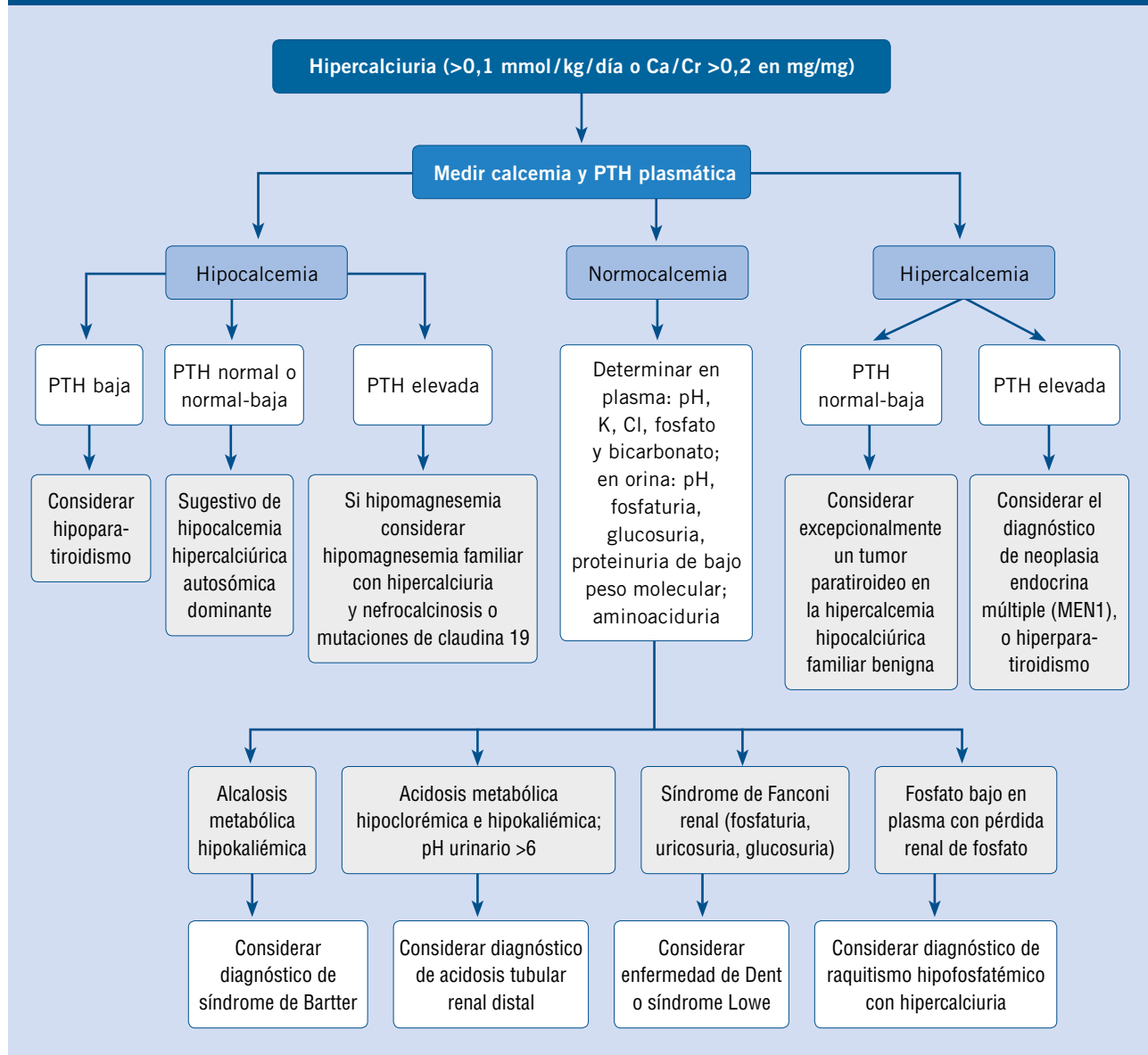
Se han descrito otros trastornos hereditarios (síndrome de Gitelman, síndrome de Bartter, hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, hipomagnesemia dominante aislada, hipomagnesemia recesiva aislada e hipomagnesemia mitocondrial) caracterizados, también, por la alteración en la reabsorción renal de magnesio. Entre ellos, existen diferencias no solo genéticas, sino, además, clínicas y bioquímicas que orientarán al diagnóstico de cada patología.

Debido a la manifestación de este síndrome a través de patologías frecuentes, los pediatras debemos realizar una adecuada aproximación a los cuadros de nefrocalcinosis e hipercalciuria, ya que un buen control de estas y una correcta anamnesis, permiten su diagnóstico y tratamiento precoces.

Algoritmo 1. Árbol de decisiones. Conducta práctica ante una hipercalciuria



Algoritmo 2. Estudio de un niño con hipercalciuria y nefrolitiasis/nefrocalcinosis, basado en las determinaciones iniciales de calcemia y PTH plasmática





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hipercalcemia

25. Respecto a la hipercalcemia NO es cierto que:

- Es una anomalía metabólica relativamente común.
- Supone un riesgo de formación de cálculos renales y nefrocalcinosis.
- Habitualmente, es secundaria.
- Inicialmente, debe conseguirse una diuresis abundante y tratamiento dietético.
- En ocasiones, es necesario recurrir a tratamientos farmacológicos.

26. El DIAGNÓSTICO de "hipercalcemia idiopática" se establece ante:

- Una hipercalcemia aislada en el contexto de defectos de acidificación urinaria y talla baja.
- Una hipercalcemia aislada en ausencia de hipercalcemia y descartadas formas secundarias.
- Un cuadro clínico en el que son excepcionales los antecedentes familiares de litiasis o nefrocalcinosis.
- Un cuadro clínico que se debe a defectos genéticos únicos y bien conocidos.
- Un cuadro clínico excepcionalmente poco común de molestias urinarias con hipercalcemia.

27. La nefrocalcinosis en el niño:

- Es más frecuente que la litiasis renal.
- Solo se observa en niños mayores.

- No es raro que se presente en niños prematuros.
- Solo puede confirmarse en una biopsia renal.
- Nunca progresa hacia una insuficiencia renal.

28. La nefrocalcinosis macroscópica:

- Se manifiesta con dolores lumbares.
- Generalmente, se descubre en una ecografía.
- No se observa en una radiografía simple.
- Se debe confirmar siempre con una tomografía computarizada.
- Requiere confirmación mediante resonancia magnética.

29. El diagnóstico de hipercalcemia se establece a partir de cualquiera de las siguientes aproximaciones EXCEPTO:

- La determinación en una doble muestra de orina, que incluya la primera orina de la mañana y una muestra de orina postprandial.
- A partir de una muestra recogida tras 2-4 horas de una ingesta láctea.
- Cuando en una muestra aislada la relación Ca/Cr (mg/mg) es menor de 0,2.
- En dos determinaciones positivas separadas, al menos, un mes.
- Una excreción mantenida de calcio urinario superior a 4 mg/kg/día.

Caso clínico

30. Analizando el caso clínico, de las hipercalcemias responsables de nefrocalcinosis:

- La hipercalcemia "idiopática" es la causa más frecuente.
- El síndrome de Bartter es una causa excepcional.
- La hipercalcemia infantil "idiopática" rara vez se complica por nefrocalcinosis.
- La existencia de hipomagnesemia orienta inmediatamente hacia el diagnóstico.
- En todas, es fácilmente evitable la progresión de la enfermedad.

31. En el tratamiento de las hipercalcemias sintomáticas con riesgo de complicaciones, el tratamiento se basa en todas las siguientes medidas EXCEPTO:

- Medidas dietéticas.
- Citrato potásico.
- Tiazidas.
- Quelantes de calcio.
- Abundante ingesta hídrica.

32. Entre las características diferenciales del caso clínico que se presenta con otros cuadros que cursan con hipercalcemia y defectos en la reabsorción renal de magnesio, como es el síndrome de Bartter, se encuentran:

- El grado de hipomagnesemia.
- El tipo de nefrocalcinosis.
- Las alteraciones en gasometría e iones.
- Los niveles de PTH.
- La respuesta de la nefrocalcinosis al tratamiento.