

Hipercalciuria idiopática. Generalidades. Diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria

Hiperkaltziuria idiopatiko. Orokortasunak. Diagnostiko eta jarraitze lehen mailako asistentzian

V.M. García Nieto, M.I. Luis Yanes*

*Centro de Salud de Barranco Grande,
Tenerife

Correspondencia: vgarcia@comtf.es

RESUMEN

La litiasis renal no es un problema frecuente en pediatría pero, en cambio, es muy común, el diagnóstico de niños portadores de anomalías metabólicas potencialmente causantes de cálculos. La hipercalciuria idiopática es la anomalía metabólica más frecuente. Puede manifestarse en forma de hematuria macro o microscópica, síntomas miccionales, dolor abdominal o infección urinaria. Se han descrito numerosos mecanismos potencialmente causales de hipercalciuria. El 30-40% de los niños con hipercalciuria idiopática tienen osteopenia. El tratamiento inicial de la hipercalciuria es dietético. Sólo se recurre a los fármacos tiazídicos en los casos complicados. Es posible el diagnóstico y seguimiento desde Atención Primaria

PALABRAS CLAVE

Litiasis renal, hipercalciuria idiopática, densidad mineral ósea, tratamiento dietético.

SUMMARY

Urolithiasis is not a frequent disease in children but metabolic disorders which may be the cause of renal stone disease are very common at the pediatric age. The most common metabolic disturbance found in renal stone makers is idiopathic hypercalciuria. Its diverse clinical forms include microscopic hematuria, macrohematuria, abdominal pain, mictional syndrome and urinary tract infection. Several mechanisms causing hypercalciuria have been postulated. About 30-40% of children suffering idiopathic hypercalciuria have osteopenia. Nowadays, the treatment of this metabolic disturbance is only a diet. Some drugs as thiazides may be prescribed in complicated patients. It is possible the diagnosis and control of this children in Primary Care.

KEY WORDS

Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria, bone mineral density, diet treatment

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal no es un problema frecuente en pediatría, pero es muy común el diagnóstico de niños portadores de anomalías metabólicas potencialmente causantes de cálculos⁽¹⁾.

La hipercalciuria idiopática (HI) se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria. Es la causa más 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)⁽²⁾. La HI es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han descrito tasas de prevalencia en población sana, según los países, entre 2,9 y 6,5%. En España, las tasas de prevalencia son algo más elevadas, entre 6,5 y 7,8%. Se ha establecido que la herencia es autosómica dominante, aunque se ha sugerido que sería de origen poligénico. En el momento actual, a pesar de ser un trastorno tan frecuente, aún no se ha descrito ninguna mutación cromosómica responsable de la HI⁽³⁾. El origen genético de este trastorno justifica que, en lugares con alta tasa de endogamia, como ocurrió en la isla de La Gomera, se hayan descrito tasas de prevalencia de HI comprendidas entre el 10,6% y el 28,4% de los niños estudiados.

MECANISMOS PATOGENICOS

La patogenia de la HI es muy compleja y sometida a continua controversia en los últimos años. Tanto es así que es posible que, bajo el término HI, se engloben distintas enfermedades con el nexo común del aumento en la excreción urinaria de calcio. Se han descrito diversos mecanismos causales:

- a) Disminución primaria de la reabsorción tubular renal de calcio (HI de origen renal). Se acompaña de hiperparatiroidismo secundario⁽⁴⁾.
- b) Exceso de ingesta dietética de sodio. El mecanismo responsable sería renal puesto que la expansión del volumen extracelular que favorece una dieta rica en cloruro sódico inhibiría, consiguiendo, la reabsorción tubular de calcio (HI dependiente de la dieta).
- c) Elevación de la producción de calcitriol, con incremento secundario de la absorción intestinal de calcio, incluso en ayunas (HI independientemente de la dieta).
- d) Aumento de la sensibilidad intestinal a la acción del calcitriol. Existe un modelo de este subtipo en animales de experimentación en los que se ha demostrado un incremento del número de receptores del calcitriol a nivel intestinal, óseo y renal, y una sobre, regulación de los mismos.
- e) Pérdida primaria renal de fosfato. La reducción de los niveles de fosfatemia incrementaría de forma secundaria un aumento en la producción de calcitriol.
- f) Exceso de ingesta de proteínas animales. Bataille y cols. atribuyeron la reducción del contenido mineral óseo observado en algunos de sus pacientes, al incremento en la acción buffer del hueso debido al intercambio de los iones calcio por el exceso de iones hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas animales. La hipercalcemia tendría, por tanto, en este caso, un origen óseo (HI dependiente de la dieta).
- g) Incremento primario de la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂). Su eliminación está incrementada en la HI y se ha sugerido que se trata de un fenómeno primario en la enfermedad. La PGE₂,

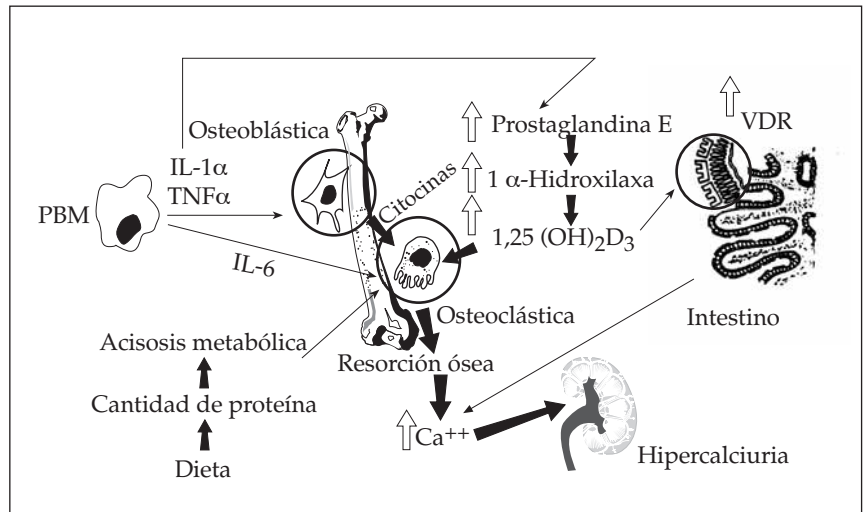


Figura 1. Esquema de Wessinger et al., sobre la fisiopatología de la hipercalcemia idiopática.

puede estimular la síntesis de calcitriol y tiene también un efecto resortivo directo a nivel óseo. El uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas reduce notablemente la calciuria en pacientes con HI.

- g) Exceso de actividad de citocinas. Weisinger y cols. han postulado una nueva 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 incrementan la actividad osteoclastica ósea. La IL-1 estimularía la producción de prostaglandina E₂ y ésta, de forma secundaria, el aumento de la producción de calcitriol. La hipercalcemia sería, pues, de origen óseo (resortivo) e intestinal (HI independientemente de la dieta)⁽⁵⁾ (Fig. 1).

Las teorías patogénicas dietéticas, que pueden ser válidas en algunos pacientes concretos, son difíciles de mantener como etiología primaria teniendo en

cuenta que la HI es una enfermedad de base genética.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TUBULAR RENAL

En pacientes hipercalcémicos, se han descrito numerosos trastornos de la función renal, especialmente a nivel tubular. Los más frecuentes son el defecto de la capacidad de concentración y la incapacidad para descender adecuadamente el pH urinario tras estímulo con furosemina. Otras anomalías son pérdida renal de fosfato, magnesio y ácido úrico, y un defecto discreto de la reabsorción de sodio y cloro tanto a nivel tubular proximal renal como al distal⁽⁶⁾.

OSTEOPENIA EN PACIENTES CON HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Desde finales de la década de los 70, se sabe que los pacientes adultos afectados de litiasis renal pueden tener reducción de la

densidad mineral ósea. Entonces, se argumentó que la osteopenia podía ser secundaria a una situación crónica de balance negativo de calcio. No obstante, también se ha descrito la existencia de reducción de la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar (con la densitometría ósea realizada dentro del primer año desde el diagnóstico) en el 30-40% de los niños con HI, lo que sugiere que las causas que producen la osteopenia, seguramente el incremento en la producción de IL-1 y de PGE2 que incrementan la actividad osteoclástica, están presentes desde el comienzo de la enfermedad⁽⁷⁾.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SOSPECHA

La clínica depende de la localización de los cálculos. A nivel renal pueden ser asintomáticos. En su paso por las vías urinarias, producen el típico cuadro de cólico nefrítico o incluso, dolor abdominal más difuso. A nivel vesical, la presencia de cálculos se manifiesta por incontinencia de orina, sobre todo diurna, dolor brusco que se irradia a la extremidad del glande, interrupción brusca del chorro de la orina durante la micción, hematuria y expulsión de arenillas o pequeños cálculos a través de la uretra. En muy raras ocasiones, la forma de presentación puede ser un cuadro de insuficiencia renal aguda por obstrucción bilateral de las vías urinarias.

Muchos de los niños portadores del riesgo de tener litiasis presentan, con frecuencia, cristaluria en el sedimento urinario. La hematuria macroscópica indolora o la microhematuria mantenida pueden ser una forma de presentación en niños con HI. Del mismo modo, a lo largo de los años, síntomas miccionales como polaquiuria, incontinencia, disuria o enuresis nocturna, han servido para diagnosticar nuevos casos

de HI. En nuestra experiencia, alrededor del 30% de los niños con enuresis nocturna tienen hipercalciuria. Asimismo, la presencia de dolor abdominal recurrente "no típico de cólico renal", orinas de aspecto turbio o la infección de vías urinarias, se han asociado con HI.

En este sentido, aunque es conocido desde antiguo que los gérmenes productores de ureasa favorecen la aparición de cálculos, en la actualidad es muy discutido si, por el contrario, la presencia de anomalías metabólicas causantes de litiasis, por sí mismas, pueden favorecer de alguna forma o, simplemente, asociarse con la aparición de infección de vías urinarias. Algunos autores han propuesto que la propia infección por *E. Coli* favorece un aumento de la eliminación urinaria de calcio por disminución de su reabsorción tubular, al comprobarse una reducción de la calciuria una vez instaurado el tratamiento. No obstante, se ha descrito una menor frecuencia de infecciones urinarias después de reducir la calciuria y/o elevar la citraturia con medidas dietéticas y farmacológicas⁽⁸⁾.

RADIOLOGÍA

La ecografía renal es más sensible (84%) que la radiografía simple de abdomen (54%) para detectar cálculos, aunque ésta es superior para el diagnóstico de los localizados a nivel ureteral. La ecografía ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de los cálculos, especialmente en niños, en los que suelen ser de pequeño tamaño. El aspecto típico es el de una imagen hiperecogénica con sombra sónica posterior. La urografía endovenosa tiene actualmente indicaciones muy limitadas, aunque es fundamental para el diagnóstico de una rara entidad en la edad pediátrica, que se asocia con litiasis, la ectasia pre-calicial o enfermedad de Cacci-Ricci.

También puede detectarse en la edad pediátrica el riesgo de padecer litiasis, mediante el uso de la ecografía renal. La Manna et al. apreciaron que, en niños estudiados por dolor abdominal, disuria o hematuria, podían observarse puntos hiperecogénicos en los cálices renales, incluso sin la sombra sónica característica y con un diámetro menor de 3 mm. En su serie, existían antecedentes familiares de urolitiasis en el 70,4% de los niños e hipercalciuria en el 38,3% de ellos⁽⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

Se define como hipercalciuria una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg/kg/día en, al menos, dos muestras de orina consecutivas. Debe recordarse que para que la recogida de orina sea válida, la eliminación urinaria de creatinina (en ausencia de insuficiencia renal) debe estar comprendida entre 13 y 22 mg/kg/día. Aunque es discutible, en niños con enuresis nocturna se recoge orina de 12 horas y se extrapola el volumen a orina de 24 horas. Dadas las dificultades en las recogidas de las muestras, es aceptable también para el diagnóstico el hallazgo de un valor del cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina, en muestra aislada de orina, distinta de la primera del día, superior a 0,20 (este valor es similar cuando se calcula en la orina de 12 ó 24 horas). En primera orina de la mañana un cociente calcio y creatinina mayor de 0,17 es sugestivo de HI independiente de la dieta. Además, para el diagnóstico de HI es preciso haber descartado la presencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica. Entre éstas, las principales son las tubulopatías (especialmente, la acidosis tubular renal), la depleción de fosfato, la diabetes mellitus, la inmovilización prolongada, la artritis reumatoide juvenil y el uso de furosemda.

PROTOCOLO BÁSICO DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON HIPERCALCIURIA

1. Historia clínica y dietética (ingesta de sodio, de productos lácteos y de proteínas de origen animal). Antecedentes familiares de hematuria, cristalurria, litiasis, nefrocalcinosis o insuficiencia renal.
2. Exploración física (percentil de talla, presión arterial).
3. Anormales (pH urinario) y sedimento en la primera orina de la mañana (cristalurria).
4. Determinación de los niveles plasmáticos de creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, magnesio y ácido úrico.
5. Eliminación urinaria de citrato y de ácido úrico.
6. Ecografía renal.
7. Densitometría ósea (a partir de los 12 años).
8. PTH intacta y niveles de calcitriol (en los casos de osteopenia).
9. Osmolalidad urinaria máxima (si existen microcálculos o hipercalciuria importante resistente a la dieta).

TRATAMIENTO

Tratamiento de las complicaciones agudas

El cólico nefrítico debe ser tratado con espasmolíticos, analgésicos potentes (especialmente, los inhibidores de la producción de PGE₂ como salicilatos o ibuprofeno), ingesta elevada de líquidos y antibióticos, en el caso de que se acompañe de infección urinaria. La eliminación espontánea del cálculo puede ser esperada en alrededor del 50% de los niños dentro de las dos semanas desde el inicio de los síntomas. La ecografía es útil para localizar el cálculo y determinar la existencia de

una posible obstrucción. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico o con litotricia son el dolor intratable, la obstrucción persistente y la infección urinaria rebelde al tratamiento.

Tratamiento dietético de la hipercalciuria idiopática

La dieta va dirigida a reducir la calciuria y a incrementar la eliminación urinaria de factores urinarios, que son inhibidores de la litogénesis (Anexo I). El tratamiento dietético de la HI incluye la restricción de sal y de las proteínas de origen animal (sobre todo, carne), ambas por su efecto hipercalciúrico. Los lácteos deben cubrir las necesidades de calcio según la edad, evitando los excesos. A la inversa, una dieta pobre en calcio puede repercutir negativamente en la densidad mineral ósea y elevar, además, la oxalurria. Es conveniente una ingesta frecuente de cereales integrales y de pescado "azul". Los cereales integrales, a través de su contenido en fitatos, reducen la absorción intestinal de calcio. El pescado "azul" y el aceite de pescado, a partir de su alto contenido en ácidos grasos ω -3, tiene un efecto protector en la formación de cálculos, al sustituir los ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (precursores de la PGE₂) por los ω -3, con lo que se cambia el espectro de los prostanoideos biológicamente activos en una dirección favorable.

Por otra parte, es recomendable una ingesta incrementada de verduras, hortalizas y frutas, especialmente de las ricas en potasio, dada la capacidad de reducción de la eliminación urinaria de sodio y de calcio que tiene una dieta rica en potasio. Dentro de las frutas, son más convenientes los cítricos por su alto contenido en citratos, dado su efecto protector. La ingesta de agua debe ser del orden de 2.000-3.000 mL/1,73 m².

La mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos tienen un origen

genético, por lo que la predisposición litiasica abarca toda la vida. Por tanto, debe reservarse el tratamiento farmacológico para los casos complicados.

Tratamiento farmacológico de la hipercalciuria idiopática

En nuestro Hospital, sólo usamos el tratamiento farmacológico en los casos de dolor abdominal, disuria persistente, litiasis o cólicos nefríticos de repetición, nefrocalcinosis u osteopenia progresiva.

Las tiazidas constituyen el tratamiento farmacológico más habitual en pacientes con HI. Estos fármacos tienen un efecto positivo en el balance cálcico y reducen la calciuria al favorecer un aumento en su reabsorción tubular renal distal⁽¹⁰⁾. Además, se ha descrito un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea al inhibir la resorción ósea⁽¹¹⁾. La dosis a usar es la mínima necesaria para normalizar la calciuria (1-2 mg/kg/día de hidroclorotiazida en una sola dosis, por las mañanas). No obstante, además de las complicaciones bioquímicas observadas en el tratamiento prolongado con estos fármacos (hipopotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, elevación de los niveles de colesterol total y LDL), se ha descrito una atenuación de su efecto sobre la calciuria a largo plazo.

Se han empezado a utilizar los bifosfonatos en adultos con HI y pérdida de masa ósea. Estos fármacos son potentes inhibidores de la resorción ósea. Con alendronato, se ha descrito reducción de la calciuria y mejoría de la densidad mineral ósea a nivel lumbar, aunque no a nivel femoral. Este fármaco se puede utilizar, con buenos resultados, en adolescentes con osteoporosis e hipercalciuria⁽¹²⁾.

Tratamiento quirúrgico

Se han ideado diversas técnicas quirúrgicas para la extracción de los cálculos, co-

mo alternativa a la cirugía abierta, que se utilizan en función de la localización y del tamaño de los mismos. Son la cistolitotomía percutánea, la ureterorenoscopia y la nefrolitotomía percutánea. Estas técnicas son de uso muy infrecuente en niños desde la aparición de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (ESWL). Se han publicado series amplias de niños tratados con ESWL en las que se comprobó, desde la sesión inicial, la destrucción de los cálculos a nivel renal y el paso de los fragmentos hacia la vía urinaria en el 80-85% de los casos⁽¹³⁾.

SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Consideramos importante establecer unas directrices para realizar un cribaje adecuado de estos pacientes una vez diagnosticados. En ausencia de clínica llamativa pueden ser controlados en Atención Primaria. Deben ser remitidos al hospital aquellos niños que han eliminado cálcu-

los, los que tienen hematuria macroscópica mantenida o disuria, los que tienen nefrocalcinosis y todos hacia los 12 años de edad para la realización de una densitometría ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez Martul M, Vara Martín J. Urolitiasis en la infancia. Anomalías metabólicas causantes de cálculos. En: García Nieto V, Santos F, eds. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica 2000. p. 461-73.
2. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; **68**: 241-8.
3. Goodman HO, Holmes RP, Assimios DG. Genetics factors in calcium oxalate stonedisease. *J Urol* 1995; **153**: 301-7.
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. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; **49**: 1507-18.
6. García Nieto V, Rodrigo MD, Monge M, Bretón A, Rivero A, Santos F. Comparative study of renal tubular function in children and adults diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: C 142.
7. 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.
8. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; **13**: 433-7.
9. La Manna A, Polito C, Cioce F, De María G, Capacchione A, Rocco CE, Papale MR, Romei L. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**: 214-7.
10. Pak CYC, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin N Am* 2000; **27**: 243-53.
11. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int* 1985; **28**: 951-8.
12. Barrios E, Rodríguez I, Rial JM, García Nieto V, Callejón A. Tratamiento con alendronato en pacientes con osteoporosis juvenil. *An Esp Pediatr* 2002; **56** (supl. 4): 153A.
13. Camacho Díaz JA, Casas Gómez J, Amat Barón A, Jiménez Llord A, García García L. Litiasis renal en el niño. *An Esp Pediatr* 1996; **44**: 225-8.

ANEXO 1. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA NIÑOS CON HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

- 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.
 - Se deben beber abundantes líquidos, fundamentalmente agua. Con esto se reduce la saturación urinaria de los promotores de la cristalización.
 - No es conveniente abusar de lácteos. Con 500 ml de leche más lo que aportan otros alimentos que contienen calcio (vegetales, legumbres, frutos secos, pescados y mariscos) 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.
 - 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. El fitato del gofio tiene un efecto directo inhibitor de la cristalización.
 - No se debe abusar de la sal. De todos los factores dietéticos, éste 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.
 - 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.
 - 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).
 - Los vegetales tienen también un efecto protector por su contenido en agua y magnesio. La zanahoria, tomate y lechuga tienen, también, un alto contenido en potasio.
-